

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
(Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Reith)

Effekt der Heidelberger Musiktherapie bei Patienten mit chronischem Tinnitus
—
Untersucht mit Hilfe funktioneller Magnetresonanztomographie

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2011

vorgelegt von: Elmar Schwarz

geb. am: 24.07.1981 in Rostock

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
I. Zusammenfassung	6
1. Zusammenfassung.....	6
2. Summary.....	8
II. Einleitung	9
1. Der Tinnitus	9
1.1. Definition und Einteilung	9
1.2. Ätiologie	12
1.3. Ursachen.....	13
1.4. Tinnitus und seine Auswirkung auf kognitive Funktionen	17
1.5. Therapieformen	20
2. Tinnitus und Bildgebung.....	27
3. Tinnitus und Emotionen.....	29
3.1. Die Amygdala.....	29
3.2. Die Insula	30
3.3. Die Wirkung von Musik auf Emotionen	33
4. Zusammenfassung der Studien-Hypothesen	34
III. Material und Methodik	35
1. Beteiligte Institute	35
2. Auswahl der Probanden	35
2.1. Methodische Vorarbeiten in Heidelberg	35
2.2. Nachträgliche Einschränkung der Probanden-Auswahl.....	36
2.3. Drop-Out während der Studie	37
3. Die funktionelle Kernspintomographie	39
3.1. Der Blood-Oxygenation-Level-Dependent-(BOLD-)-Kontrast.....	41
3.2. fMRT-Messmethoden	44
3.3. Sequenzparameter.....	45
3.4. Untersuchungsdesign	46
3.5. Scan-Parameter.....	48
3.6. Paradigma	48
3.7. Grundlagen der Datenanalyse	50
3.8. Statistische Analyse	54

4.	Heidelberger Modell der Musiktherapie bei chronisch-tonalem Tinnitus.....	56
4.1.	Aufbau des Heidelberger Modells	56
4.2.	Übersicht über die Bestandteile und Techniken der Heidelberger Musiktherapie (Argstatter et al. 2008).....	59
4.3.	Therapie-Protokolle.....	60
4.4.	Therapie-Kontrolle.....	60
IV.	Ergebnisse	61
1.	Tinnitus Charakteristika	61
2.	"Therapie Outcome": Tinnitus Fragebogen (TQ)	61
3.	Verhaltensanalyse.....	62
3.1.	Analyse der Reaktionszeiten	62
3.2.	Analyse der Fehlerraten	63
4.	Funktionelle Veränderungen bei der Verarbeitung von Tinnitustönen, induziert durch die Musik Therapie.....	64
4.1.	Aktivität durch die akustischen Stimuli.....	64
4.2.	Funktionelle Veränderungen im Rahmen der Go-NoGo-Aufgabe	67
V.	Diskussion	71
1.	Evaluation des Tinnitus Fragebogens.....	71
2.	Verhaltensanalyse.....	71
3.	Aktivitätsänderungen in den jeweiligen Hirnarealen.....	73
3.1.	Keine Veränderung der Aktivierung im Bereich des primären und sekundären auditorischen Kortex	73
3.2.	Anstieg der Aktivität im fronto-parietalen Aufmerksamkeitsnetzwerk durch die Musiktherapie	73
3.3.	Veränderungen der Insula-Aktivität durch die Musik-Therapie.....	75
3.4.	Erklärungsmodell für die Veränderungen der Hirnaktivität.....	78
4.	Vergleich der Wirksamkeit der Therapieformen	82
5.	Eine mögliche Tinnitus-Theorie in Bezug auf die Ergebnisse.....	83
6.	Einschränkungen des Paradigmas.....	84
VI.	Literaturverzeichnis	85
VII.	Publikationen.....	95
VIII.	Danksagung.....	95
IX.	Lebenslauf	96

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung des neurophysiologischen Tinnitusmodells	16
Abbildung 2: Vergleich der Effektgröße d' von international publizierten evidenz- basierten Therapieformen für Tinnitus	26
Abbildung 3: Oxidation von Desoxyhämoglobin zu Oxyhämoglobin	41
Abbildung 4: Effekte eines Nervenreizes auf das umgebende Kapillargebiet.....	42
Abbildung 5: Zunahme der MR Signalintensität durch den BOLD-Effekt.....	42
Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf des BOLD – Signals	43
Abbildung 7: Beispiel für ein einfaches Block-Design Paradigma.....	46
Abbildung 8: Darstellung „Block-Design“ und „Event-Relatet-Design“	47
Abbildung 9: Datenaufbereitung und Auswertung von fMRI-Bildern.....	51
Abbildung 10: Schematische Darstellung von Coregistrierung und Realignment...	51
Abbildung 11: Schematische Darstellung der Bildglättung (Smoothen).....	52
Abbildung 12: Surface-Rendering und Volumen-Rendering	53
Abbildung 13: Element des Counsellings	57
Abbildung 14: Abnahme der Tinnitusbelastung nach Therapie in Prozent	61
Abbildung 15: Reaktionszeit (RT)	62
Abbildung 16: Fehlerraten	63
Abbildung 17: Aktivität im Bereich des primären auditorischen Kortex, hervorgerufen durch das Hören von „weißem Rauschen“	64
Abbildung 18: Gesteigerte Aktivität während der Wahrnehmung der eigenen Tinnitusfrequenz nach vollendeter Therapie	65
Abbildung 19: Inverse Korrelation zwischen TQ-Reduktion und Anstieg des Effektes des Tinnitus-Tones nach der Therapie.....	66
Abbildung 20: Aktivität im Rahmen der Go-NoGo-Aufgabe nach Kompakt- Therapie und Standard-Therapie, im Kontrast zur Kontrollgruppe. .	67
Abbildung 21: Aktivierung des fronto-parietalen Netzwerkes durch den visuellen Alarmstimulus „O“.....	67
Abbildung 22: Anstieg der Aktivität im Rahmen der Go-NoGo-Aufgabe nach Kompakt-Therapie im Kontrast zur Kontrollgruppe.....	68
Abbildung 23: Anstieg der Aktivität im Rahmen der Go-NoGo-Aufgabe nach Standard-Therapie im Kontrast zur Kontrollgruppe.	69
Abbildung 24: Aktivität im Rahmen der Go-NoGo-Aufgabe nach Musik-Therapie (egal ob Kompakt- oder Standard-Gruppe).	70
Abbildung 25: Erhöhte Aktivität bei den Patienten nach der Therapie im Bereich des Frontoparietalen-Aufmerksamkeits-Netzwerkes	70
Abbildung 26: Gesteigerte Aktivität während der Wahrnehmung der eigenen Tinnitusfrequenz nach Therapie im Bereich der linken Insula	75
Abbildung 27: Zunahme an grauer Hirnsubstanz bei den Patienten nach Abschluss der Musiktherapie.....	78

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schweregrade des Tinnitus: Einteilung entsprechend der subjektiv erlebten Beeinträchtigung (Zenner 1998)	11
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien	36
Tabelle 3: Verteilung der Probanden (n = 40) auf die Patientengruppen und Drop-Out-Rate im Rahmen der Therapie.....	37
Tabelle 4: Drop-Out-Rate während der fMRI-Prozedur	38
Tabelle 5: Therapieaufbau: Therapieformen, Behandlungseinheiten, Dauer der Therapie und Dosis.....	60
Tabelle 6: TQ-Scores: absolute Werte (vor Therapie und nach Therapie), absolute und relative Differenz des TQ-Scores in der jeweiligen Therapiegruppe	61
Tabelle 7: Koordinaten der Aktivitätscluster im NMI- und Talairach-Koordinatensystem mit Zuordnung des jeweiligen Brodmann-Areals. Das gefundene Areal BA41 entspricht dem primären auditorischen Kortex....	64
Tabelle 8: Koordinaten der Aktivitätscluster während der Wahrnehmung der eigenen Tinnitusfrequenz nach vollendeter Therapie im NMI- und Talairach-Koordinatensystem mit Zuordnung des jeweiligen Brodmann-Areals.....	65
Tabelle 9: Koordinaten der Aktivitätscluster im NMI- und Talairach-Koordinatensystem mit Zuordnung des jeweiligen Brodmann-Areals nach Korrelation der relativen TQ-Reduktion mit dem ansteigenden Effekt des Tinnitus-Tones nach Abschluss der Therapie.....	66
Tabelle 10: Koordinaten der Aktivitätscluster im Rahmen der Go-NoGo-Aufgabe nach Kompakt-Therapie im NMI- und Talairach-Koordinatensystem mit Zuordnung des jeweiligen Brodmann-Areals.	68
Tabelle 11: Koordinaten der Aktivitätscluster im Rahmen der Go-NoGo-Aufgabe nach Standard-Therapie im NMI- und Talairach-Koordinatensystem mit Zuordnung des jeweiligen Brodmann-Areals.	69
Tabelle 12: Koordinaten der Aktivitätscluster im Rahmen der Go-NoGo-Aufgabe nach Musik-Therapie (unabhängig davon, ob Kompakt- oder Standard-Gruppe) im NMI- und Talairach-Koordinatensystem mit Zuordnung des jeweiligen Brodmann-Areals.	70

I. Zusammenfassung

1. Zusammenfassung

Effekt der Heidelberger Musiktherapie bei Patienten mit chronischem Tinnitus

—

Untersucht mit Hilfe funktioneller Magnetresonanztomographie

Tinnitus ist ein allseits bekanntes, aber bis zum heutigen Tage immer noch schwer zu behandelndes Krankheitssyndrom. Im Laufe der Zeit wurden die unterschiedlichsten Therapieformen entwickelt und getestet. Der therapeutische Erfolg war jedoch meist sehr ernüchternd. Einen vielversprechenden Therapieansatz bilden die diversen Formen des Tinnitusretrainings. Diesbezüglich konnte eine neuartige Musiktherapie für chronischen Tinnitus etabliert werden, die vom Heidelberger Institut für Musiktherapie-Forschung entwickelt wurde. Obwohl sie zu einem schnellen Therapieerfolg führt, ist die neurofunktionelle Basis für diese Art von Behandlung bis heute noch unbekannt. Im Rahmen dieser Studie wurden zwei Formen der Musiktherapie angewandt: eine Langzeittherapie über zwölf Wochen (Standard-Therapie, oder ST), und eine Kompakttherapie (CT) über den Zeitraum von einer Woche.

Mit Hilfe des sogenannten Tinnitus-Fragebogens (Tinnitus Questionnaire, oder TQ) wurden Veränderungen bezüglich der jeweiligen subjektiven Tinnitusintensität bzw. Tinnitusbelastung gemessen. Im Rahmen einer Go-NoGo-Aufgabe wurden an Hand von Auslass-Fehlern die Auswirkungen des Tinnitus bzw. der Tinnitustherapie auf die Aufmerksamkeit untersucht. Parallel dazu wurden mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRI) Aktivitätsänderungen im Gehirn registriert.

Durch die TQ-Analyse wurde eine hoch signifikante Abnahme der Tinnitusbelastung in beiden Therapiegruppen festgestellt. CT-Patienten zeigten eine Reduktion der Auslass-Fehler, die mit einer erhöhten Aktivität im frontoparietalen Aufmerksamkeitsnetzwerk korrespondiert. In der Gruppe der ST-Patienten wurde in diesen Regionen ebenfalls eine Aktivitätssteigerung beobachtet. Weiterhin zeigte sich in beiden Gruppen eine Aktivitätsänderung im Bereich von Hirnarealen, die an der Verarbeitung von Emotionen beteiligt sind. Hier fiel vor allem die linke Insula auf.

Die Wirksamkeit der Heidelberger Musiktherapie konnte durch diese fMRI-Studie erneut unter Beweis gestellt werden. Außerdem konnte der therapeutische Effekt der Musiktherapie anhand von Veränderungen im Bereich von Hirnarealen, die für die Aufmerksamkeit und die Verarbeitung von Emotionen zuständig sind, nachgewiesen werden.

2. Summary

Effects of Music Therapy in Patients with Chronic Tinnitus

-

Researched by Functional Magnetic Resonance Imaging

Tinnitus is a common, but until today a difficult-to-treat syndrome. Over the course of time different therapies were developed and tested. But the therapeutically success was mostly disillusioning. A promising therapy approach is given by different kinds of the so called tinnitus-retraining-therapies. Concerning this matter the German Centre for Music Therapy Research of Heidelberg has established a novel music therapy for chronic tonal tinnitus. It shows rapid therapeutic success, although to date the neurofunctional basis for this form of treatment is still quite unknown. In this study two forms of music therapy were applied: an extensive application over twelve weeks (standard therapy, or ST) and a compact therapy course over one week (CT).

With the help of the so called Tinnitus Questionnaire (TQ) changes in subjective tinnitus intensity were observed. The effects of tinnitus or rather the tinnitus therapy on attention were measured by omission errors (OEs) in a go-nogo-task. During the functional magnetic resonance imaging (fMRI) process activity alterations in brain areas were recorded.

TQ evaluation revealed a highly significant decrease in tinnitus impact in both forms of music therapy. CT showed a reduced number of omission errors that corresponded to the higher level of activity in the attention-related fronto-parietal network. Patients of the ST-group also resulted in activity enhancement in these regions. Furthermore activity alterations in emotion-related areas, especially in the left insula, were observed in both groups. The efficiency of the Heildeberger Music Therapy could be proofed with this fMRI study. Moreover, this fMRI study was able to prove the therapeutic effects of music therapy by activity changes in emotional and attentional related brain areas.

II. Einleitung

1. Der Tinnitus

Das sehr komplexe Thema Tinnitus ist mit vielen Missverständnissen verbunden. Trotz zahlreicher Theorien und Erklärungsversuche gibt es bis heute keine wirklich schlüssige Erklärung für das Phänomen Tinnitus. Häufig wird der Fehler begangen, den Tinnitus als eigenständige Krankheit zu betrachten. Diese Betrachtungsweise engt jedoch oft den Blick auf mögliche Ursachen ein. Im eigentlichen Sinne ist der Tinnitus nämlich eher als ein Symptom im Rahmen einer anderen Erkrankung zu sehen. Wegen der Vielfältigkeit der Ursachen und der Verschiedenartigkeit seines Auftretens wird von einigen Wissenschaftlern die Einordnung als *Syndrom* favorisiert. Gegen die Einordnung als eigenständige Krankheit spricht auch eine Studie von Heller und Bergmann, in der die Autoren darüber berichten, dass 93,75% aller 80 hörgesunden Probanden der Studie in einem schallisolierten Raum nach 5 Minuten über Tinnitus klagten (Heller and Bergman 1953).

Mit dieser Arbeit haben wir versucht ein mögliches hirnorganisches Korrelat für den Tinnitus bzw. seine Entstehung und seine Verarbeitung zu finden.

1.1. Definition und Einteilung

Der sogenannte Tinnitus oder auch Tinnitus aurium (lateinisch: „*das Klingeln der Ohren*“) ist definiert als eine akustische Wahrnehmung, die zusätzlich zum Schall, der auf das Ohr wirkt, wahrgenommen wird.

Doch Tinnitus ist nicht gleich Tinnitus, man unterscheidet zunächst den subjektiven Tinnitus und den objektiven Tinnitus.

Beim subjektiven Tinnitus handelt es sich um eine auditive Empfindung, die ein- oder beidseits ohne erkennbare äußere Schallquelle einzig und allein vom Patienten wahrgenommen wird. Er kann ein Symptom zahlreicher otologischer, internistischer, neuropsychiatrischer und psychosomatischer Erkrankungen sein. Dagegen bestehen bei dem wesentlich seltener auftretenden objektiven Tinnitus Ohrgeräusche, die auch

vom Untersucher gehört werden können. Er wird meist durch Gefäßerkrankungen oder -anomalien ausgelöst, aber kann auch auf Myoklonien der Mittelohrmuskulatur (M. tensor tympanie) beruhen (Berghaus et al. 1996).

Neben der Einteilung in subjektiven und objektiven Tinnitus lässt sich entsprechend des zeitlichen Verlaufes zwischen akutem und chronischem Tinnitus unterscheiden. Im deutschsprachigen Raum können normalerweise drei Phasen unterschieden werden:

Bei einer Krankheitsdauer von bis zu drei Monaten spricht man von akutem Tinnitus und zwischen drei und sechs Monaten von subakutem Tinnitus. Ab einer Dauer der Erkrankung von mehr als 6 Monaten handelt es sich um den sogenannten chronischen Tinnitus. Andere Literaturquellen nehmen nur eine Einteilung in akuten Tinnitus, mit einer Dauer von bis zu 12 Monaten, und chronischen Tinnitus, ab einer Dauer von 12 Monaten, vor. Bisher gibt es hierfür jedoch noch keine genaue wissenschaftliche Grundlage. Diese Einteilungen richten sich lediglich nach Erfahrungswerten, wodurch sich die unterschiedlichen Angaben erklären lassen.

In der akuten und subakuten Phase kommt es vergleichsweise häufig zu einer spontanen Heilung oder Besserung der Symptome. Dies steht im Gegensatz zum chronischen Tinnitus. Hier ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Tinnitus dauerhaft bestehen bleibt umso höher, je länger der Tinnitus besteht.

Chronischer Tinnitus führt häufig zu schwerwiegenden Beeinträchtigungen im Alltag und zu psychischen Auffälligkeiten (Delb et al. 2002a). Er kann mit anderen Krankheitszuständen wie Depressionen (Folmer et al. 2001; Holgers et al. 2000), Angstzuständen (Andersson and Vretblad 2000; Folmer et al. 2001), Schlaflosigkeit (Folmer et al. 2001), Problemen der auditiven Wahrnehmung (Hallam et al. 1988; Tyler and Baker 1983), sowie einem schlechten allgemeinen und mentalen Gesundheitszustand assoziiert sein. Ein Grund hierfür könnte die verminderte Fähigkeit sein, sich an den Tinnitus-Ton gewöhnen zu können (Hallam et al. 1984; Walpurger et al. 2003). In einigen extremen Fällen ist es sogar zu Selbstmordversuchen bzw. Selbstmorden gekommen (Johnstone and Walker 1996).

Glücklicherweise fühlt sich der Großteil der vom Tinnitus betroffenen Menschen nicht sehr durch diesen gestört, oder nimmt ihn nach einiger Zeit nur noch marginal wahr. Entsprechend der subjektiv erlebten Beeinträchtigungen (siehe Tabelle 1) wurde eine Einteilung in 4 Schweregrade vorgeschlagen (Zenner 1998). Für die Erhebung dieser

Beeinträchtigung liegt unter anderem das validierte Messinstrument „Tinnitus-Fragebogen“, TQ (Tinnitus Questionnaire) (Goebel and Hiller 1998) vor. Dieser Fragebogen wurde auch im Rahmen dieser Studie zur Evaluation des Therapie-Erfolges genutzt.

Tabelle 1: Schweregrade des Tinnitus: Einteilung entsprechend der subjektiv erlebten Beeinträchtigung (Zenner 1998)

Schweregrade des Tinnitus	
Kompensiert:	
Grad 1:	Kompensiertes Ohrgeräusch, kein Leidensdruck, keine Lebensbeeinträchtigung
Grad 2:	Tinnitusmanifestation hauptsächlich bei Stille, störend bei Stress und psychisch-physischen Belastungen; geringes Leiden
Dekompensiert:	
Grad 3:	Tinnitus führt zu einer dauernden Beeinträchtigung im privaten und beruflichen Bereich. Störungen im emotionalen, kognitiven und körperlichen Bereich
Grad 4:	Der Tinnitus führt zur völligen Dekompensation im privaten Bereich und zur Berufsunfähigkeit.

1.2. Ätiologie

Insgesamt haben 10 bis 20% der Bevölkerung dauerhafte Ohrgeräusche (Bauer 2004). 40% stellen zumindest einmal im Leben ein tinnitusähnliches Geräusch fest. Etwa ein Drittel aller älteren Menschen gibt an, ständig Ohrgeräusche wahrzunehmen. Der Beginn der Krankheit liegt typischerweise zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr. Frauen und Männer sind annähernd gleich betroffen (Meikle et al. 2004). Mit einer Lebenszeitprävalenz von 25% und mehr als 1,2 Mio. potenziell behandlungsbedürftiger Patienten in Deutschland (Pilgramm et al. 1999) ist Tinnitus eines der am häufigsten auftretenden Symptome im Hals-Nasen-Ohren-Bereich. Da die beobachteten Tinnitus-Fälle eine ausgeprägte Heterogenität aufweisen (Møller 1997), kann man davon ausgehen, dass die Entstehung des Tinnitus nicht nur durch ein einzelnes Modell, eine einzelne Theorie oder Hypothese erklärt werden kann, sondern viel eher ein multifaktorielles Geschehen darstellt. Pathogenetisch werden sowohl cochleäre als auch zentrale Störungsmechanismen diskutiert (Gosepath et al. 1997; Gosepath et al. 2000; Lockwood et al. 1998; Preyer and Bootz 1995; Wallhäusser-Franke 1997; Zenner 1998). Zusätzlich haben epidemiologische Faktoren einen nicht zu vernachlässigenden komplexen Einfluss auf die Entstehung des Tinnitus (Davis and Rafaie 2000).

1.3. Ursachen

Aufgrund der hohen Korrelation zwischen Hörschäden und Tinnitus ist man lange Zeit davon ausgegangen, dass Tinnitus die Folge einer Schädigung des peripheren bzw. cochleären Hörapparates ist. Beobachtungen, dass Tinnitus aber auch ohne cochleäre Schädigung auftreten kann, sowie die Tatsache, dass Tinnitus auch nach einer Durchtrennung des Hörnervs (Davis and Rafaie 2000) nicht verschwindet, haben den Blickpunkt in den letzten Jahren von cochleären bzw. peripheren Störungen immer mehr auf zentral-auditive Prozesse gelenkt.

Dennoch sind die peripheren Ursachen nicht zu vernachlässigen. Laut „Tinnitus-Archive“ (Meikle et al. 2004) der „Oregon Health and Science University“ ist die häufigste Ursache für Tinnitus ein Schalltrauma (ca. 24%), gefolgt von Kopf und Nackenverletzungen (ca. 17%). Daneben nehmen ototoxische bzw. tinnitusinduzierende Substanzen wie zum Beispiel Salicylate einen wichtigen Stellenwert ein. Die negativen Auswirkungen von Schalltraumata und ototoxische Substanzen auf die inneren bzw. äußeren Haarzellen wurden in diversen Studien untersucht (Chery-Crozes et al. 1994; Hazell 1987; Hazell and Jastreboff 1990; Jastreboff 1990, 1995; LePage 1995; Patuzzi 2002; Stypulkowski 1990; Zenner and Ernst 1995). Die meisten Fälle von Tinnitus gehen mit einem audiometrisch messbaren Hörverlust einher. Aber auch die Mehrheit der Fälle mit normalen Audiogrammen zeigt gerade im Bereich der äußeren Haarzellen Fehlfunktionen (Shiomi et al. 1997). Auch diese Ergebnisse zeigen, dass eine Schädigung des Hörsystems, selbst wenn sie nur vorübergehend ist, eine wichtige Rolle bei der Entstehung des Tinnitus spielt (Eggermont 2003; Feldmann 1992; Lockwood et al. 2002).

Desweiteren können biochemische Veränderungen eine Rolle spielen. So werden endogene Botenstoffe (Dynorphine), die mit Stress assoziiert sind, dafür verantwortlich gemacht, die exzitatorische Funktion von Glutamat innerhalb der Cochlea zu verstärken, wodurch die spontane neuronale Tätigkeit erhöht wird (Sahey and Nodar 2001). Auch die Biochemie des zentralen auditorischen Systems wird in der Tinnitus-Literatur diskutiert. Demzufolge kann eine Störung oder Veränderung des Serotonin-Systems zu einer Reduktion der Fähigkeit zur auditorischen Filterung, sowie zu einer Beeinträchtigung der Tinnitus-Habituation führen. (Dobie 2002; Simpson and Davies 2000). Die Wirkung von spontanen otoakustischen Emissionen wurde ebenfalls in diversen Studien untersucht. Sie scheint aber nur einen geringen Stellenwert bei der

Tinnitusentstehung einzunehmen (Baskill and Coles 1992; Coles 1995; Gold 1948; Kemp 1978; Long and Tubis 1988; Penner 1990, 2000; Penner and Burns 1987; Penner and Coles 1992; Wilson and Sutton 1981).

Folgt man einer weiteren Theorie, so ist Tinnitus die Folge von neuronalen Neuerschaltungen (Lockwood et al. 2002; Muehlnickel et al. 1998), ähnlich den Veränderungen, die bei Fällen von Phantomschmerzen nach Amputation auftraten (Flor et al. 1995; Flor et al. 1998).

Wie bereits erwähnt, hat sich in den letzten Jahren der Focus der Tinnitusforschung auf zentral-auditive Prozesse als Tinnitusursache verlagert. Dabei spielt das sogenannte neurophysiologische Modell eine elementare Rolle. Jastreboff et al. (1988a; 1988b) stellten erstmals dieses aus der Forschung mit Ratten gewonnene Tinnitusmodell vor. In diesem Modell wurden mittels Salicylatgaben, die im auditorischen System beim Menschen Tinnitus hervorrufen können (McFadden et al. 1984), Phantomhörwahrnehmungen induziert und untersucht. Anhand dieser tierexperimentellen Untersuchungen konnte der subjektive Tinnitus im Tierversuch objektiviert werden. Weiterhin wurde postuliert, dass Tinnitus unabhängig vom Ort der Generierung die Folge einer Fehlschaltung im neuronalen Netzwerk darstellt und einer Phantomwahrnehmung entspricht (Jastreboff 1990). Diese Grundarbeiten wurden von Jastreboff und Hazel (Jastreboff 1990, 1996; Jastreboff et al. 1996; Jastreboff et al. 1994; Jastreboff et al. 1999) weiter ausgebaut und das neurophysiologische Tinnitusmodell entwickelt. Für Jastreboff und Hazel (1994) spielt das auditorische System in der Tinnitusverarbeitung nur eine sekundäre Rolle. Sie halten andere, mit dem auditorischen System vernetzte, Areale für dominant in der Tinnitusverarbeitung. Vor allem das limbische System und das autonome Nervensystem, sowie Zentren, die Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistungen erbringen, sind hier von Bedeutung.

Eine neuere Studie sieht den Tinnitus als ein Produkt abnormer neuronaler Aktivitäten in der Hörbahn, die aber erst in höheren auditorischen Zentren als Geräusch oder Tinnitus wahrgenommen werden (Wedel and Wedel 2000). Durch die Arbeiten von Wallhäusser-Franke et al. (1997; 1996) sowie Langner et al. (1999), in denen eine starke Aktivierung des für Emotionen, Stimmung, Motivation und Aufmerksamkeit verantwortlichen limbischen Systems nachgewiesen wurde, konnte die Annahme von Jastreboff et al. bestätigt bzw. weiter untermauert werden.

Durch die neuronale Vernetzung des limbischen und retikulären Systems mit dem auditorischen System erklären sich die mit dem Tinnitus verbundenen Emotionen und auch das Auftreten von Stressreaktionen durch den negativ besetzten Höreindruck.

Das neurophysiologische Tinnitusmodell ist aus verschiedenen Ebenen aufgebaut, die untereinander vernetzt sind (Jastreboff and Hazell 1993) (siehe Abbildung 1).

Die 1. Ebene entspricht den Regionen einer möglichen organischen Tinnitusergenerierung (z.B. cochleäre Schädigung im Haarzellbereich oder im Bereich der afferenten Hörnervenfasern). Sie steht in Verbindung mit subkortikalen Zentren, die der sogenannten 2. Ebene entsprechen, mit deren Hilfe der Mustererkennungsprozess (Detektion) peripherer Signale geleistet wird. Die 2. Ebene steht in Kontakt mit der 3. Ebene, die dem auditiven Kortex, in dem die Wahrnehmung (Perzeption) und Evaluation der neuronalen Aktivitäten stattfinden, entspricht. Eine 4. Ebene wird durch die Vernetzung zum limbischen System und autonomen Nervensystem gebildet.

Ist das „Tinnitushören“ bei der Person nicht mit negativen Assoziationen verbunden, spielen nur die ersten 3 Stufen eine Rolle. Der Patient hört und nimmt Tinnitus wahr, ist aber dadurch nicht gestört. Kommt es jedoch in Verbindung mit der Tinnituswahrnehmung zu negativen Emotionen, so ist die 4. Stufe aktiviert und damit letztlich der entscheidende Faktor für das Empfinden der Belästigung und die negative Bewertung des Tinnitus (Jastreboff and Jastreboff 2000).

Das limbische System stellt gewissermaßen eine Übergangszone zwischen Neokortex und Hirnstamm dar. Es ist das verantwortliche Erregungskreissystem für Ausdrucksmechanismen, Affektgestaltung, Stimmungen und Triebe (Duus 1983).

Nach Jastreboff et al. (1996) bestehen zwischen dem Tinnitussignal und den Wahrnehmungszentren eine Verbindung im Sinne von Reflexen.

In dem Modell werden zwei Regelkreise benannt:

1. „upper loop“ als Regelkreis zwischen dem auditorischen System und der bewussten Wahrnehmung und Bewertung des Tinnitus, und
2. „lower loop“ als Regelkreis zwischen dem auditorischen System und den unbewussten Prozessen (emotionelle Assoziationen im limbischen System und autonomen Nervensystem).

Es handelt sich hierbei jedoch nicht um rein statische Verknüpfungen, was bedeutet, dass die Aktivität aller Zentren plastisch und die Verarbeitung des Tinnitus beeinflussbar ist.

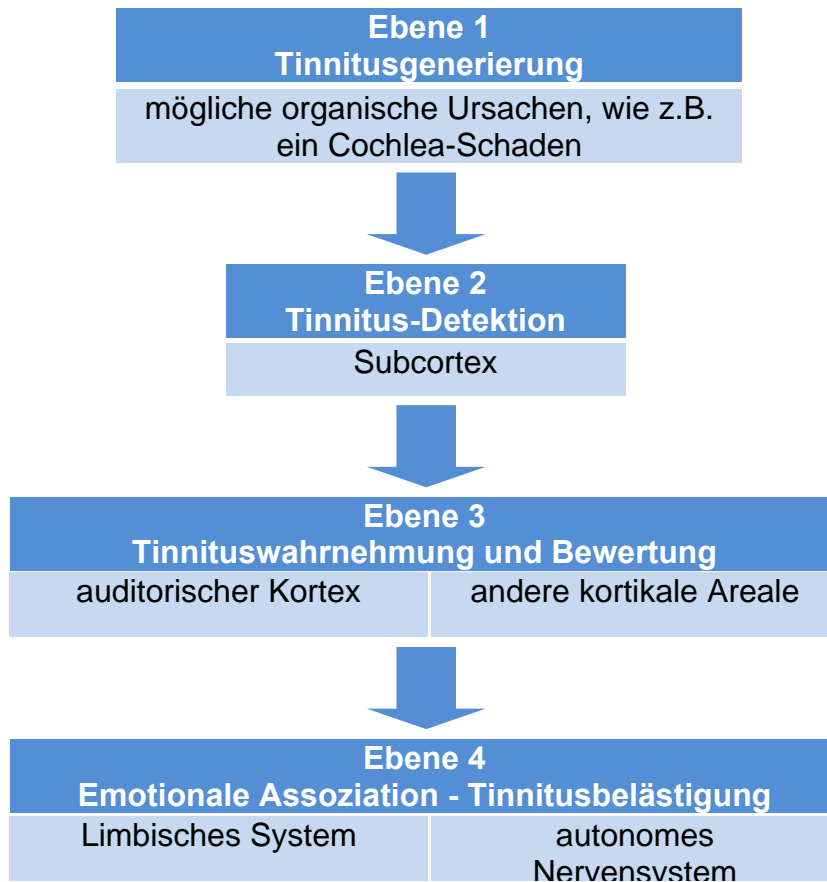


Abbildung 1: Schematische Darstellung des neurophysiologischen Tinnitusmodells (Jastreboff and Jastreboff 2000).

1.4. Tinnitus und seine Auswirkung auf kognitive Funktionen

Da der Tinnitus und insbesondere der chronische Tinnitus oft als eine sehr störende beziehungsweise sogar quälende Empfindung wahrgenommen wird, ist es nicht verwunderlich, dass es zu Beeinträchtigungen kognitiver Fähigkeiten kommen kann.

Es wurde bereits mehrfach festgestellt, dass Tinnitus mit einer verminderten kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert ist (Gatehouse 1991; Jacobson et al. 1996; Wilson et al. 1991). Nachforschungen in den letzten Jahren haben gezeigt, dass Tinnitus einen negativen Effekt auf die selektive und allgemeine Aufmerksamkeit sowie auf das Arbeits- und Langzeitgedächtnis hat (Andersson et al. 2000a; Andersson et al. 2003; Andersson et al. 2002; Hallam et al. 2004). McKenna et al. (1996) haben eine ganze Reihe von kognitiven Tests an Patienten mit Tinnitus durchgeführt, um die Beziehung zwischen Tinnitus und Denkvermögen zu untersuchen. Sie fanden heraus, dass die Tinnituspatienten in den verschiedenen Testreihen (arithmetische Tests, Buchstaben-Erkennungs-Tests, Test zur Überprüfung der verbalen Fähigkeiten, visuell-motorische Tests) schlechtere Ergebnisse erzielten als die Kontrollgruppe. Dieser Trend zeigte sich auch, nachdem beeinflussende Faktoren wie z.B. ein unterschiedlicher IQ oder andere Einflussfaktoren (z.B. vermehrte Ängstlichkeit) kontrolliert ausgeschlossen wurden. Dies deutet darauf hin, dass Tinnitus die Fähigkeit, bestimmte Aufgaben lösen zu können, negativ beeinflusst. Dies gilt insbesondere für solchen Aufgaben, für die das Gedächtnis und oder eine erhöhte Aufmerksamkeit benötigt werden. G. Andersson et al. (2000a) zeigten mit Hilfe des sogenannten Stroop Farben- und Wort-Testes (Stroop 1935), dass die selektive Aufmerksamkeit durch chronischen Tinnitus beeinträchtigt wird. Dieses Ergebnis wurde 2005 mit Hilfe einer web-basierten Version des Stroop-Testes von Andersson et al. (2005) nochmals bestätigt. Die Autoren merken jedoch dabei an, dass ein möglicher negativer Effekt durch einen Hörverlust, der häufig mit Tinnitus einhergeht, nicht ausgeschlossen werden kann. Hallam et al. (2004) zeigten mit Hilfe von fünf Tests, die die Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit, die Reaktionszeit, den Redefluss, sowie das Kurz- und Langzeitgedächtnis messen, dass sich chronischer Tinnitus auf die Aufmerksamkeit auswirkt. Hallam et al. schlossen daraus, dass kognitive Ineffizienz in Verbindung mit der Fähigkeit zur Kontrolle von Aufmerksamkeitsprozessen steht. Tinnitus ist demnach ein konkurrierender Stimulus, der die Aufmerksamkeit auf sich zieht und dadurch komplexe Aufgaben stört, die einer erhöhten Aufmerksamkeit be-

dürfen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe schien die Tinnitus-Gruppe größere Schwierigkeiten damit zu haben, den Fokus der Aufmerksamkeit gegenüber dem irrelevanten Tinnitus-Stimulus zu unterdrücken (Hallam et al. 1984).

Ebenso berichten Rossiter et al. (2006) über eine negative Wirkung von Tinnitus auf die kognitiven Fähigkeiten im Rahmen von Aufgaben, die eine erhöhte Aufmerksamkeit erfordern. Eine mögliche Interpretation dieser Ergebnisse ist, dass die Richtung der Aufmerksamkeit zum Tinnitus hin dann evident ist, wenn es sich bei der zu lösenden Aufgabe um eine neue oder ungewohnte, besonders anspruchsvolle Aufgabe handelt, bei der man kontrolliert und strategisch vorgehen muss (Posner and Snyder 1975). Im Kontrast dazu werden Aufgaben, die gut verinnerlicht und automatisiert worden sind, nur wenig vom Tinnitus beeinflusst (LaBerge 1975). Ähnliches zeigten Andersson et al. (2003) im Bezug auf das autobiografische Langzeitgedächtnis.

Die Hypothese, dass es durch Tinnitus zu einer Reorganisation von zerebralen Funktionen kommt, wurde empirisch (Cuny et al. 2004a; Cuny et al. 2004b) und theoretisch (Zenner and Zalaman 2004) überprüft. Cuny et al (2004a) vermuten, dass Tinnitus die Funktionen modifiziert, die mit auditorischen Sprachprozessen assoziiert sind. Es wurden Schwierigkeiten bei der „Lenkung der Aufmerksamkeit“ beobachtet, wenn der Aufmerksamkeitsort bzw. Aufmerksamkeitsfokus mit dem „Tinnitus-Ohr“ korrespondiert (Cuny et al. 2004b). Aus dieser Tatsache schloss man, dass die Aufmerksamkeit auf das „Tinnitus-Ohr“ fokussiert ist. Bezüglich der akustischen Aufmerksamkeitskontrolle scheint zusätzlich das anteriore Cingulum (ACC) eine wichtige Rolle zu spielen (Crottaz-Herbette and Menon 2006). Es wurden funktionelle Verbindungen zum linken primären auditorischen Kortex, dem linken postzentralen Gyrus, sowie zum Lobus caudatus beobachtet.

Hopfinger et al. (2000) fanden ein fronto-parietales neuronales Netzwerk, das an der visuellen räumlichen Aufmerksamkeitskontrolle beteiligt ist, indem es die Aufmerksamkeitsrichtungen verarbeitet. Zenner und Zalaman (2004) haben ebenso gezeigt, dass bei Patienten mit chronischem Tinnitus die Aufmerksamkeit zum Tinnitus hin verlagert ist, wodurch es zu Störung kognitiver Funktionen kommt. Ein gemeinsamer Punkt dieser sich immer mehr anhäufenden Studien ist also ein Aufmerksamkeitsproblem, das mit chronischem Tinnitus und der Lösung von verschiedenen kognitiven Aufgaben assoziiert ist (Andersson et al. 2002; Andersson and McKenna 2006; Cuny et al. 2004b; McKenna et al. 1996).

Die Leistungsfähigkeit, bestimmte kognitive Aufgaben zu lösen, wird demnach dadurch beeinflusst, dass die Aufmerksamkeit auf den Tinnitus bzw. auf Gedanken, die mit dem Tinnitus in Verbindung stehen, gerichtet ist. Chronischer Tinnitus ist, wie auch chronischer Schmerz, ein Stimulus, der die Aufmerksamkeit beeinflusst (Eccleston 1995). Für die meisten Menschen entwickeln sich die Orientierung und die erhöhte Aufmerksamkeit zum Tinnitus zu einem automatischen und unbewussten Prozess. Diesen automatisierten Prozess zu unterbrechen ist bzw. kann sehr schwierig sein (Posner and Snyder 1975).

Diese Studie baut sich auf der fundamentalen Annahme auf, dass eine auf den Tinnitus gerichtete Aufmerksamkeit bzw. Gedanken an den Tinnitus die kognitiven Ressourcen einschränken. Menschen mit chronischem Tinnitus konzentrieren sich kontinuierlich auf den Tinnitus und befinden sich damit in einem permanenten Erregungszustand. Auf kognitiver Ebene bedeutet dies also, dass die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses reduziert ist und die Aufmerksamkeit nicht komplett für eine bestimmte Aufgabe zur Verfügung steht, da ein Teil der verfügbaren kognitiven Ressourcen sich mit dem Tinnitus beschäftigt.

Wir wählten eine visuelle „Go-NoGo-Aufgabe“ zur Aufmerksamkeits-Überwachung (Casey et al. 1997) mit einem deutlichen visuellen Stimulus, der in eine Reihe von ähnlichen visuellen Signalen eingebettet wurde. Entsprechend der Annahme, dass es eine Verbindung zwischen Aufmerksamkeit und Tinnitus gibt, erwarteten wir eine größere Anzahl von Auslass-Fehlern bei Patienten mit klinisch signifikantem Tinnitus vor der Therapie als nach der Therapie. Darüber hinaus erwarteten wir einen Anstieg des visuell-räumlichen Aufmerksamkeitsvermögens nach der Musiktherapie, was sich in einer erhöhten Aktivität des fronto-parietalen Netzwerkes widerspiegelt (Bunge et al. 2002; Rushworth et al. 2001).

1.5. Therapieformen

Die medikamentöse Behandlung des chronischen Tinnitus ist insgesamt sehr umstritten. So bemängeln Mediziner insbesondere den langfristigen Einsatz durchblutungsfördernder Medikamente und das damit verbundene erhöhte Blutungsrisiko. Nicht minder kontrovers diskutiert werden Tinnitustherapien mit Substanzen, die in den Neurotransmitter-Haushalt eingreifen. Hierzu zählen u.a. Caroverin, Flupirtin, Glutaminsäure und Glutaminsäurediethylester, deren Wirksamkeit wiederholt von Wissenschaftlern in Frage gestellt wurde (Domeisen et al. 1998; McIlwain 1987; Salembier et al. 2006; Schwab et al. 2004). Ohne langfristigen Erfolg blieben außerdem Testreihen, in denen Patienten Tabletten mit dem Wirkstoff Tocainid (Rudack et al. 1997a), Carbamazepin (Hulshof and Vermeij 1985) oder Gabapentin (Piccirillo et al. 2007; Witsell et al. 2007) erhielten. Einzig das lokale Anästhetikum Lidocain konnte in hoher Dosis bei intravenöser Applikation Ergebnisse erzielen, die einer Placebo-Behandlung signifikant überlegen waren, jedoch eine hohe Rate an Nebenwirkungen hervorrief (Martin and Colman 1980; Rudack et al. 1997b). Auch der Nutzen von Antidepressiva konnte bislang weder bei Tinnitus-Patienten mit, noch bei solchen ohne Depression stichhaltig belegt werden (Baldo et al. 2006).

Die früher bei schwerem, chronischem Tinnitus angewandte Durchtrennung des Nervus acusticus wird nicht mehr durchgeführt, da eine Unterbrechung des Hörnerven einem großen Teil der Patienten keine Linderung brachte (Baguley et al. 2005).

Wissenschaftlich ungesichert ist auch die vermeintliche Wirkung implantierter Hirnschrittmacher, die beispielsweise an der Universitätsklinik in Antwerpen einer kleinen Zahl von Patienten eingesetzt wurden (De Ridder et al. 2006a).

Neueste Forschungen untersuchen momentan, ob die transkranielle Magnetstimulation zur Milderung des Tinnitus geeignet ist.

1.5.1. Transkranielle Magnetstimulation

Die transkranielle Magnetstimulation, die aus der psychiatrischen Depressionsbehandlung (Holtzheimer and Nemeroff 2006; Isenberg et al. 2005; O'Reardon et al. 2005; Rossini et al. 2005) bekannt ist und kortikale Hyperaktivitäten beeinflussen soll, könnte theoretisch in der Lage sein, die Tinnituswahrnehmung zu modifizieren.

Bei diesem Therapieverfahren werden bestimmte vorher festgelegte kortikale Areale mit einer Magnetspule stimuliert. Hierbei kommen Feldstärken von 1,5 bis 2 Tesla zum Einsatz. Eine gute Übersicht über diese Thematik findet sich bei Lefaucheur (2005). Durch nieder- oder hochfrequente Stimulationsserien sollen kortikale Anregungsfelder unterdrückt oder angeregt werden. Wenngleich erste Ergebnisse ermutigend ausfielen, erweckten die Resultate weiterer Studien erhebliche Zweifel an der Wirksamkeit der Therapie, so dass die Beurteilung der neuronavigierten, repetitiven transkraniellen Magnetstimulation zur Therapie des chronischen Tinnitus sicher noch nicht ausreichend möglich ist (Hesse 2006). Für die Behandlung des chronischen Tinnitus mit transkranieller Magnetstimulation wurde unter anderem der Effekt durch die Stimulation des primären auditorischen Kortex untersucht. Hier scheint zumindest eine kurzfristige, nur einige Minuten bis einige Wochen andauernde, Linderung der Beschwerden möglich zu sein (Fregnia and Marcondes 2006; Plewnia et al. 2007).

Wenn also durch die Magnetstimulation des auditorischen Kortex eine Tinnitusbeeinflussung möglich ist, würden auch wir in unserer Studie Veränderungen in diesem Bereich im Rahmen der Musiktherapie erwarten. Durch eine spezifische musikalische Stimulation der Hörbahn durch somatische („Resonanztraining“) und sensorische Innervationen („Neuroauditive Kortex Reprogrammierung“) könnte es zu einer kortikalen Reorganisation im primären und sekundären auditorischen Kortex kommen. Damit sollte eine Reduktion der Tinnituslast erreicht werden.

Einen weiteren Therapieansatz in der Behandlung des chronischen Tinnitus bilden die Tinnitus-Maskierungs- und Tinnitus-Retraining-Therapie.

1.5.2. Tinnitus-Maskierungs- und Tinnitus-Retraining-Therapie

Beide Therapiestrategien haben das Ziel, die Präsenz des Tinnitus zu reduzieren und im Idealfall den Tinnitus aus der aktuellen Wahrnehmung zu eliminieren.

Die instrumentelle Tinnitus-Maskierungs-Therapie wurde in den 1970er Jahren von Jack Vernon entwickelt. Sie basiert auf der Beobachtung, dass bei einem seiner Patienten der Tinnitus nicht mehr wahrgenommen wurde, als dieser sich in der Nähe eines Springbrunnens befand. Der Betroffene war der praktische Arzt und spätere Gründer der „American Tinnitus Association“ Charles Unice. Aus dieser Erfahrung entstand die Idee, ein tragbares Gerät zu bauen, das Geräusche wie die eines Springbrunnens nachbilden konnte. Der kontinuierliche technische Fortschritt der letzten 30 Jahre ermöglicht es heute Geräuschgeneratoren zu bauen, die in Intensität und Frequenzspektrum ein variables Schallsignal und somit unterschiedliche Geräusche verschiedenster Frequenzzusammensetzung und Lautheit erzeugen können (Wesendahl et al. 2006).

Die Tinnitus-Retraining-Therapie (TRT) wurde von Hazell und Jastreboff Ende der 1980er Jahre auf der Basis des bereits erwähnten neurophysiologischen Modells entwickelt und zur klinischen Anwendung gebracht. Das Prinzip der TRT basiert auf einem Anpassungsprozess, der durch adäquates Training ausgelöst wird (Hazell 1990; Hazell and Sheldrake 1992; Jastreboff and Hazell 1993; Jastreboff et al. 1994). Das störende Ohrgeräusch soll in den Wahrnehmungshintergrund gedrängt und die negative emotionale Färbung abgebaut werden. Die TRT besteht aus den beiden Therapieelementen Counseling (Diagnostik und Beratung) und der Soundtherapie. Beim Counseling erfolgt eine umfassende neurootologische Diagnostik, die dazu dient, dem Patienten die Angst vor schwerwiegenden Erkrankungen wie Tumor oder Schlaganfall zu nehmen und ihn über die Zusammenhänge zwischen Tinnitusintensität und Vorgängen im limbischen System zu informieren. Im Rahmen der darauf folgenden Soundtherapie kommen Rausch- oder Hörgeräte zum Einsatz, mit denen versucht wird, die Aufmerksamkeit vom Tinnitus wegzulenken und durch ein möglichst breitbandiges, gering überschwelliges und stabiles Hintergrundgeräusch eine Habituation an den Tinnitus zu erreichen. Anders als bei der Tinnitus-Maskierungs-Therapie ist es also bei der TRT nicht das Ziel den Tinnitus vollständig zu maskieren, da dann keine Habituation mehr erfolgen kann (Wedel et al. 1997). Die Effektivität

solcher apparativen Mittel wird jedoch von verschiedenen Arbeitsgruppen kontrovers diskutiert (Delb et al. 2002b; Haerkötter and Hiller 1999; Hazell and Sheldrake 1992; Schneider et al. 2002; Wedel et al. 1997), wobei die Ergebnisse nicht unbedingt vergleichbar sind, da unterschiedliche Studiendesigns bzw. unterschiedliche Indikationsstellungen für die Therapie mit Rauschgeräten verwendet wurden. Mittlerweile kommen neben der klassischen Retraining-Therapie nach Jastreboff und Hazell auch Klang- oder Musiktherapie, Entspannungsverfahren sowie psychotherapeutische Behandlungsmethoden zum Einsatz, die durch ein interdisziplinäres Vorgehen von HNO-Facharzt, Psychologe und Akustiker entsprechend den ADANO-Leitlinien (ADANO 2000) aus der klassischen TRT entwickelt wurden.

In der Literatur wird übereinstimmend eine Erfolgsquote von bis zu 80% für die Retraining-Therapie angegeben (Goebel 1995; Greimel and Biesinger 1999; Hazell 1990; Hazell and Sheldrake 1992; Lenarz 1998a; Wedel et al. 1997; Wedel and Wedel 2000), wobei die bisherige Evaluation der Tinnitus-Retraining-Therapie unter methodischen Gesichtspunkten zum Teil kritisch beurteilt wird (Delb et al. 2002b; Kröner-Herwig et al. 2000). Das Prinzip einer Aufmerksamkeits(um)lenkung kommt auch in einem als Ablenkungs- und Entspannungstraining bezeichneten Therapieansatz zum Tragen, welcher von Gerhards (2002, 2003) entwickelt wurde. Bei diesem Training werden Entspannungstechniken mit einem imaginativen Verfahren zur Aufmerksamkeitslenkung kombiniert. Die Wirksamkeit dieses Behandlungsansatzes konnte in verschiedenen Studien belegt werden (Etzkorn and Gerhards 1999; Gerhards 2002, 2003). Es zeigte sich nicht nur kurz-, sondern auch langfristig eine bedeutsame Minderung der tinnitusbedingten Belastung und Beeinträchtigung, sowie eine Verbesserung der Tinnitusbewältigung.

Eine weitere Therapieform im Sinne der TRT ist die in unserer Studie angewandte Heidelberger Musiktherapie.

1.5.3. Heidelberger Musiktherapie

Der Nutzen von Musik in der Prävention und bei der Behandlung von psychischen und physischen Erkrankungen ist eine der ältesten und zugleich jüngsten Therapieformen in der menschlichen Geschichte (Herzog and Berger 1997). In den letzten 10 Jahren entwickelte sich die Musiktherapie zu einem eigenen Berufszweig mit einer wachsenden Zahl von evidenzbasierten Interventionen für verschiedene Krankheiten (Argstatter et al. 2007a).

Im Bereich der Tinnitus-Therapie existieren einige musiktherapeutische Konzepte (Cramer 2002; Gronholz 2000; Kusatz 2003; Valentin and Willwol 2004). Alle diese Konzepte wurden entsprechend der klinischen Arbeit der jeweiligen Autoren entwickelt. Bis jetzt wurden nur rezeptive Methoden (=Musik hören) genutzt, hauptsächlich um die Hörfähigkeit zu verbessern oder zur Entspannung. Leider ist der wissenschaftliche Standard der bisher veröffentlichten Behandlungsformen nicht sehr hoch und die evaluierten Methoden sind noch unzulänglich. Mit dem Heidelberger Modell zur musiktherapeutischen Behandlung von chronischem Tinnitus (Andersson and Lyttkens 1999) wurde der Versuch unternommen, die aktuellen Erkenntnisse der Neurophysiologie und –psychologie (Flor et al. 2004; Mühlnickel et al. 1998; Salvi et al. 2000) in einem musiktherapeutischen Ansatz umzusetzen.

Im Rahmen des Heidelberger-Therapie-Konzeptes wird chronischer Tinnitus als ein Top-Down-Prozess angesehen, dass heißt als ein Prozess, der im Gehirn entsteht und durch kognitive Mediatoren, wie bewusste Auswahl, Organisation oder Interpretation der Wahrnehmung beeinflussbar ist (Weisz et al. 2004). Demnach können Verfahren zur kognitiven und emotionalen Umstrukturierung sowie Wahrnehmungs- und Einstellungsänderungen zu einer dauerhaften Symptumlinderung bzw. Symptomauflösung führen. Die bei diesen Prozessen aktiven Gehirnstrukturen decken sich mit den Annahmen des neurophysiologischen Modells von Jastreboff (1990), was auch durch bildgebende Verfahren bestätigt werden konnte (Salvi et al. 2000). Der wesentliche Wirkfaktor bei der Entstehung und vor allem der Aufrechterhaltung von Tinnitus ist demnach eine Dysfunktion des neuronalen Netzwerkes. Statt das Ohrgeräusch als irrelevant einzustufen und es somit zu ignorieren, löst der Tinnitus, bei den Patienten immer wieder eine Orientierungsreaktion aus. Das dadurch gesteigerte Stressniveau führt zu einer Erregung des autonomen Nervensystems und somit zu einer Verstärkung der negativen Aktivierung. Es entwickelt sich also eine Art „Teufelskreis“. Das vom Deutschen Zentrum für Musiktherapieforschung (Viktor Dulger

Institut) DZM e. V. entwickelte Heidelberger Musiktherapiemodell (Argstatter et al. 2005) ist so ausgerichtet, dass es an mehreren Stellen in diesen „Teufelskreis“ eingreift, um ihn zu unterbrechen.

Hierfür wurden von Hillecke und Wilker (2007) insgesamt 5 spezifische Wirkfaktoren aufgestellt, welche die Grundlage für die Anwendung von Musiktherapie bei chronisch-tonalem Tinnitus bilden:

- **Aufmerksamkeitsmodulation – Aufmerksamkeitsfaktor**

Durch Musik kann eine effektive Steuerung der Aufmerksamkeit ermöglicht werden. Neurophysiologisch spielen hierbei wahrscheinlich die Formatio reticularis, der präfrontale Kortex sowie der Thalamus als „Tor zum Bewusstsein“ eine zentrale Rolle – ähnliche Areale also, die bei der Tinnitusgenese postuliert werden.

- **Emotionsmodulation – Emotionsfaktor:** Da bei Tinnitus eine starke Beteiligung von limbischen Strukturen angenommen wird, welche an der Verarbeitung von Emotionen beteiligt sind, kann eine effektive musikinduzierte Emotionsmodulation auch die affektive Komponente der Tinnituswahrnehmung gezielt positiv beeinflussen.

- **Kognitionsmodulation – Kognitionsfaktor:** Akustische Stimuli werden erst in kortikalen Assoziationsarealen durch höhere kognitive Funktionen interpretiert – beispielsweise als Sprachinformation, als Musik oder aber auch als Tinnitus-Ton. Daher kann durch musikalische Reize eine Korrektur fehlgeleiteter kognitiver Schemata erreicht werden. Die Kognitionsmodulation dient dazu, Entspannungstechniken zu induzieren oder Tinnitus-relevante Situationen therapeutisch zu bearbeiten.

- **Verhaltensmodulation – Behavioraler Faktor (Konditionierung):** Durch die musikalische Behandlung wird der aversive Reiz „Tinnitus“ mit angenehmen musikalischen Reizen verbunden und so eine effektive Entkopplung von Tinnitus und physiologischer Erregung oder negativer Bewertung des Tinnitus erreicht.

- **Kommunikationsmodulation, interpersoneller Faktor:** Für Tinnituspatienten kann es hilfreich sein der Tinnitus-Symptomatik auf akustischer Ebene zu begegnen und dadurch neue Interaktionsformen im Umgang mit der Symptomatik zu erlernen. In der Musiktherapie bei chronisch-tonalem Tinnitus nach dem Heidelberger Modell spielt dieser Aspekt allerdings eine untergeordnete Rolle.

Ergebnisse einer kleinen Versuchsstudie zur Wirksamkeit des Heidelberger Modells zeigen eine hohe Erfolgsrate bei der Behandlung des chronischen Tinnitus. Argstatter et al. (2007b) beobachteten eine klinisch signifikante Reduzierung der Tinnitus-Intensität bei bis zu 90% der Patienten. Im Vergleich mit anderen evidenzbasierten Therapieformen, wie zum Beispiel der Tinnitus-Retraining-Therapie, scheint die Heidelberger Musiktherapie überlegen zu sein (siehe Abbildung 2).

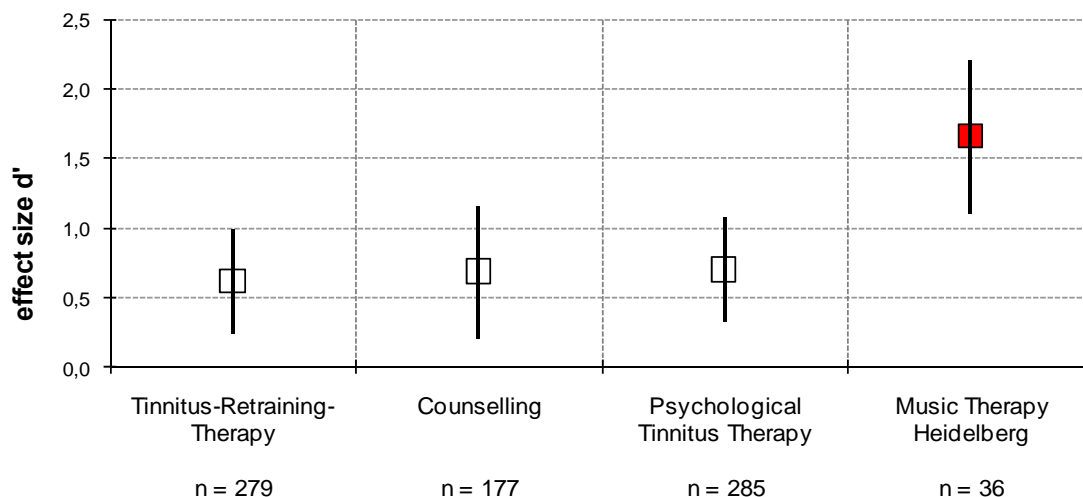


Abbildung 2: Vergleich der Effektgröße d' nach Cohen (1988) von international publizierten evidenzbasierten Therapieformen für Tinnitus und dem neuen Heidelberger Therapiekonzept.

Effekt Größe d' : 0,20-0,50: kleiner Effekt, 0,50-0,80: mittlerer Effekt, 0,80-1,10: großer Effekt, >1,10: sehr großer Effekt.

Berechnung anhand:

Tinnitus-Retraining-Therapie: Delb et al. (2002b) , Henry et al. (2006), Zachriat and Kröner-Herwig (2004)

Counselling = Tinnitus-Counselling: Schmidt et al. (2004), Konzag et al. (2005) Hiller et al. (2005), Henry et al. (2006)

Psychological Tinnitus Therapy: Cochrane Review by Martinez-Devesa (2007)

Music Therapy Heidelberg: Pilotstudie zur Wirksamkeit des Heidelberger Modells von Argstatter et al. (2007b)

Da der Tinnitus verstärkt werden kann, wenn sich der Patient vermehrt auf den Tinnitus konzentriert, ist es das Ziel der Musiktherapie, die Fähigkeit des Patienten, seine Aufmerksamkeit kontrollieren zu können, zu verbessern und sie aktiv vom Tinnitus zu entkoppeln. Folglich sollte dies zu einer erhöhten Aufmerksamkeit für andere kognitive Aufgaben führen.

2. Tinnitus und Bildgebung

Die Entstehung des Tinnitus kann, wie bereits erwähnt, nicht allein durch eine periphere Schädigung der Hörbahn erklärt werden, sondern es müssen zunehmend zentrale Prozesse in das Entstehungsmodell integriert werden. Dabei können sowohl psychologische als auch physiologische Prozesse eine wichtige Rolle spielen.

Die Entwicklungen im Bereich der bildgebenden Verfahren (z.B. die Positronen-emissionstomographie (PET) und die Magnetresonanztomographie (MRT)), haben das Interesse an der Erforschung kortikaler Prozesse zusätzlich gefördert. Mit Hilfe moderner bildgebender Verfahren wird heute versucht, zentrale Mechanismen bei der Entstehung und Verarbeitung des Tinnitus sichtbar zu machen. Interessanterweise haben bildgebende Verfahren insgesamt nicht nur Veränderungen der Aktivität im auditiven Kortex gezeigt, sondern auch in Gehirnregionen, die mit Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Emotionen in Verbindung gebracht werden. Im Einzelnen sind aber noch lange nicht alle Fragen geklärt, und auch der Entstehungsmechanismus von Tinnitus ist nach wie vor unklar. Ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte teilweise der Mangel an adäquaten Kontrollbedingungen gewesen sein (Muhlau et al. 2006).

Verschiedenste Neuroimaging Studien zur Untersuchung der Tinnitusmodulation sind im Laufe der letzten Jahre durchgeführt worden. Unter anderem wurden die Auswirkungen von Kieferbewegungen (Lockwood et al. 1999), orofazialen Bewegungen (Lockwood et al. 1998), perkutaner Stimulation (Cacace et al. 1999), pharmakologischen Substanzen (z.B. Lidocain), oder Tinnitus-Maskierungs-Verfahren (Andersson et al. 2000b; Mirz et al. 2000b) untersucht. So lieferte eine funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) an Patienten mit sogenanntem „cutaneous-evoked“ Tinnitus (der Tinnitus kann durch „Haut-Stimulation“ beeinflusst werden) Aktivierungen im Bereich der kontralateralen temporo-parietalen Region (Cacace et al. 1999). Durch eine PET-Studie an Patienten mit „gaze-evoked“ Tinnitus (Giraud et al. 1999) (diese Patienten können ihren Tinnitus durch Augenbewegungen beeinflussen) und durch eine PET-Studie an Patienten, die den Tinnitus durch Gesichtsbewegungen beeinflussen konnten (Lockwood et al. 1998), wurde bilateral eine erhöhte Aktivität im Bereich der Temporal- und Parietallappen beobachtet. Bei den Patienten, die ihren Tinnitus durch Gesichtsbewegungen kontrollieren konnten, zeigten sich zusätzlich Aktivitätsänderungen im medialen Nucleus geniculare, im kontralateralen Temporallappen sowie im kontralateralen Hippocampus.

Andere Studien mit Tinnitus-Patienten, die ihren Tinnitus willentlich beeinflussen konnten, erwiesen sich als nützlich, um tinnitus-relevante Hirnareale zu bestimmen. Durch die Messung der Differenz zwischen der Hirnaktivität während der Tinnituswahrnehmung und während der Tinnitusunterdrückung konnte die tinnitusassoziierte Hirnaktivität bestimmt werden. Gemessene Aktivierungen innerhalb von Strukturen des limbischen Systems und sympathischen Nervensystems (Andersson et al. 2000b; Lockwood et al. 1998; Mirz et al. 2000a; Mirz et al. 2000b; Muhlau et al. 2006) sind ein Hinweis auf den zentralen Ursprung von tinnitus-assoziierten Symptomen wie Angst, Depression sowie gestörter Aufmerksamkeit und Störungen der Gedächtnisfunktion. Durch hochauflösende MRT-Aufnahmen konnten Veränderungen der grauen Substanz in subcallosalen Hirnarealen gefunden werden. Außerdem fand sich eine Verminderung der grauen Substanz im Bereich des auditorischen Thalamus (Muhlau et al. 2006). Veränderungen im Bereich des auditorischen Kortex konnten ebenfalls im Rahmen von PET-Studien (Arnold et al. 1996; Lockwood et al. 1998) und MRT-Studien (Giraud et al. 1999; Mirz et al. 1999; Muehlhnickel et al. 1998) registriert werden.

Obwohl also viele Studien verschiedenste Regionen für die Tinnitusentstehung beobachtet haben, ist der genaue Entstehungsort bzw. Entstehungsmechanismus immer noch unklar. Diese Studie versucht mit Hilfe der funktionellen Kernspintomographie (fMRT) herauszufinden, wie sich die Heidelberger Musiktherapie auf das menschliche Gehirn auswirkt, um damit einen Anhalt dafür zu gewinnen, welche Hirnareale für die Tinnitusentstehung bzw. Tinnitusverarbeitung relevant sind.

3. Tinnitus und Emotionen

Entsprechend der modernen Theorie der Emotionen (Damasio et al. 2000; Scherer et al. 2001; Smith and Lazarus 2001), können Emotionen Kognition und Verhalten beeinflussen bzw. stimulieren, wobei die Aufmerksamkeit hauptsächlich durch affektive Stimuli gelenkt wird. Es existieren mehrere Beweise dafür, dass Emotionen durch die kognitive Abschätzung beziehungsweise Bewertung der jeweiligen Situation entstehen [für eine Meta-Analyse siehe Phan (2002)]. Hierzu gehört auch die Beurteilung, wie Empfindungen und Ereignisse „das Selbst“, also im engeren Sinne die eigene Person, beeinflussen. Entsprechend dieser Sichtweise sind Emotionen und Kognition zwei sich ergänzende Prozesse.

Hirnorganisch spielen vor allem limbische Strukturen wie der Hippocampus und paralimbische Strukturen wie Insula und orbitofrontaler Kortex eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Verarbeitung von Emotionen (Baxter and Chiba 1999; Calder et al. 2001; Dolan 2002; Hamann and Canli 2004; Mega et al. 1997; Phillips et al. 2003; Robbins and Everitt 1996; Rolls 2004).

Die Schlüsselregionen, die sowohl für die Steuerung der Aufmerksamkeit als auch für die Entstehung und Verarbeitung von emotionalen Prozessen verantwortlich sind, werden neben anderen Regionen vor allem aus Amygdala, dem vorderen Cingulum und dem Inselkortex (Wager and Barrett 2004) gebildet.

3.1. Die Amygdala

Aktivitätsänderung im Bereich der Amygdala wurden bei der Wahrnehmung (Adolphs et al. 1998; Adolphs et al. 1994; Scott et al. 1997) und Erzeugung (Lane et al. 1997; Taylor et al. 1998; Zald and Pardo 1997, 2002) von angstbezogenen, negativen Emotionen beobachtet. Die Amygdala ist an der emotionalen Verarbeitung von Stimuli zahlreicher sensorischer Modalitäten beteiligt (Davis and Whalen 2001; Zald 2003). Bis jetzt wurden die Aktivitätsantworten der Amygdala hauptsächlich in fMRT-Studien mit visuellen angsterzeugenden Bildern untersucht (Breiter et al. 1996; De Gelder et al. 2005; Morris et al. 1998; Morris et al. 1996; Phillips et al. 1998b; Phillips et al. 1997; Whalen et al. 1998). Bei Untersuchungen der auditorischen Modalität zeigte sich eine Beteiligung der Amygdala bei der Verarbeitung von affektiven, non-

verbalen Ausdrücken und damit der Wahrnehmung von Emotionen (Morris et al. 1999; Phillips et al. 1998b; Sander and Scheich 2001). In Fallstudien mit Patienten, die einen hirnorganischen Defekt im Bereich der Amygdala aufwiesen, zeigte sich, dass die Amygdala eine Rolle bei der Bewertung von auditorischen Gefahrensignalen spielt (Anderson and Phelps 1998; Scott et al. 1997). Im Bezug auf die Musik-Verarbeitung beschreibt eine aktuelle Studie eine mangelhafte Erkennung von Angst bei Patienten mit Amygdala-Resektion (Gosselin et al. 2005). Weiterhin ist die Amygdala ebenso für die Verarbeitung von positiven Emotionen wichtig (Davis and Whalen 2001; Hamann et al. 1999; Liberzon et al. 2003; Zald 2003).

In Bezug auf die emotionale Verarbeitung von chronischem Tinnitus wird ebenfalls eine Beteiligung der Amygdala vermutet (Møller 2003, 2006). De Ridder et al. (2006b) entdeckten eine Verbindung zwischen Tinnitusbelastung und emotionalem Bewusstsein. Sie haben einen Abfall der empfundenen Tinnituslautstärke gemessen, nachdem die Amygdala lokalanästhetisch ausgeschaltet worden war.

3.2. Die Insula

Der Insel-Kortex (Insula) wurde erstmals von J.C. Reil (Reil 1809) beschrieben. Seitdem wurden dieser Region die unterschiedlichsten Namen gegeben, wie z.B. „Reilsche Insel“, „der zentrale Lappen“, „der fünfte Lappen des Gehirns“, „intralobulärer Gyrus“ (Augustine 1985, 1996; Mesulam and Mufson 1985). Schon damals vermutete man, dass die Insula eine zentrale Rolle bei der Verarbeitung von Informationen im Gehirn spielt. Reil nahm an, dass diese Hirnwindungen der Ursprung von mentalen Prozessen sind (Clarke and O'Malley 1996). Die Diskussion über die Beteiligung der Insula an Sprachprozessen setzte sich die nächsten 100 Jahre fort (Freud 1891; Wernicke 1874). Im Jahr 1874 wies Wernicke darauf hin, dass es eine Verbindung zwischen Läsionen des Inselkortex und einer assoziativen Aphasie (Wernicke 1874) gibt, und auch Freud betrachtete den Inselkortex als Teil des Sprachzentrums (Freud 1891). In den letzten Jahren wurden die Verbindungen und Funktionen der Insel-Region untersucht und teilweise aufgedeckt (Augustine 1985, 1996; Mesulam and Mufson 1985).

Der Inselkortex befindet sich im Zentrum der Hirnhemisphäre und hat Verbindungen zu primär- und sekundär-somatosensiblen Arealen, dem vorderen Cingulum, der

Amygdala, dem präfrontalen Kortex, frontalen Operculum, parietalen Operculum, primären auditorischen Kortex, auditorischen Assoziationskortex, visuellen Assoziationskortex, Riechzentrum, Hippocampus und motorischen Kortex. Neuronen der Inselregion zeigen äußerst dichte Verbindungen untereinander.

Viele Studien aus den letzten Jahren haben gezeigt, dass der Inselkortex an der Verarbeitung von Ärger (Damasio et al. 2000), Angst (Damasio et al. 2000; Ketter et al. 1996; Morris et al. 1999; Phelps et al. 2001; Servan-Schreiber et al. 1998), Glück (Damasio et al. 2000), Ekel (Phillips et al. 1997) und anderen aversiven Stimuli (Kosslyn et al. 1996; Shin et al. 1999) beteiligt ist. Ebenso haben Studien gezeigt, dass der Inselkortex an der Verarbeitung von viszeraler Sensibilität, viszeraler Motorik, vestibulären Informationen, Schmerz, Temperaturempfindung, Emotionen, Sprachwahrnehmung, sowie gustatorischen, visuellen, auditorischen und taktilen Informationen beteiligt ist (Augustine 1985, 1996; Basbaum and Jessell 2000; Kishi and Nagai 2000; Mesulam and Mufson 1985). Darüber hinaus besteht eine Assoziation der Inselregion mit der visuell-taktilen (Banati et al. 2000) und visuell-auditorischen (Bushara et al. 2001) Integration. Im Kontrast dazu ist die Rolle dieser Struktur bei mentalen Prozessen noch wenig geklärt.

Mesulam und Mufson (1985) weisen darauf hin, dass der Inselkortex, neben anderen Hirnregionen (präfrontaler Kortex, inferiorer Temporalkortex, supramarginaler Gyrus, Temporalpol, orbitofrontaler Kortex, parahippocampale Formation), ein wichtiger Ort der multimodalen Konvergenz von afferenten gustatorischen, olfaktorischen, auditiven, visuellen sowie somatosensiblen Informationen ist. In Hinblick darauf ist nach Mesulam und Mufson das paralimbische System (Insel, orbitofrontaler Kortex, Temporalpol) von entscheidender Bedeutung für verschiedene Klassen von komplexem Verhalten und der Koordination von innerem Befinden und der extrapersonellen Umgebung. Dieses Netzwerk spielt eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der Balance zwischen Erfahrung, Affekt und Verhalten (Mesulam and Mufson 1985). Da die Insel eng mit dem auditorischen Kortex verbunden (Bamiou et al. 2003) ist, spielt sie eine entscheidende Rolle bei der Verteilung der auditiven Aufmerksamkeit, insbesondere dann, wenn emotionale Aufgaben gleichzeitig eine kognitive Bewertung erfordern.

Im Detail bedeutet dies, dass der hintere Teil der Insula möglicherweise verschiedene Motivationszustände verknüpft mit Handlungsplänen widerspiegelt, während der vordere Teil der Insula Motivationszustände, die mit eher allgemeinen Hand-

lungsabsichten verknüpft sind, verarbeitet. Diese vorderen Anteile der Insula sind äußerst eng mit dem medialen orbitofrontalen Kortex verbunden, dessen primäre Funktion vielleicht die Aktualisierung des Belohnungswertes bestimmter Stimuli ist (Baxter et al. 2000; Rolls 2004). Diese Bereiche projizieren außerdem bidirektional in die mittlere Insula, das pericallosale vordere Cingulum und in die medialen Temporallappen. Man nimmt an, dass die inferiore vordere Insula besonders daran beteiligt ist, innere Erregungszustände, wie Stress oder auch die Tinnitus-Belastung, abzuschätzen. Weiterhin könnte dieser Teil der Insula auch eine entscheidende Rolle bei der Verarbeitung von Stimuli aus der Umwelt, die eine direkte Verbindung zu positiven oder negativen Werten hervorrufen, spielen (Mirz et al. 1999).

Die Insula scheint demnach überwiegend für selbst-relevante Gefühle wie Schmerz, Hunger oder Stress (Craig 2003), sowie für auditive Wahrnehmungen mit emotionaler Komponente verantwortlich zu sein (Wager and Barrett 2004). Es ist folglich anzunehmen, dass die Insula an der Verarbeitung, evtl. sogar an der Entstehung des Tinnitus mitbeteiligt ist.

Im Rahmen der in dieser Studie angewandten Musiktherapie würden wir erwarten, dass emotionale Veränderungen und Änderungen der Aufmerksamkeit sich im Bereich der Insula, insbesondere im Bereich der vorderen agranulären Unterregion, widerspiegeln. Diese Veränderungen könnten durch eine Stressreduktion unter der Musiktherapie hervorgerufen werden, oder aber auch durch die Wirkung der Musik selbst.

3.3. Die Wirkung von Musik auf Emotionen

Blood et al. (1999) untersuchten in einer PET Studie die Wirkung von unangenehmen und angenehmen Melodien. Je unangenehmer der Stimulus war, desto größer war die Aktivierung im rechten parahippocampalen Gyrus und im Precuneus, während es bei Abnahme des unangenehmen Stimulus zu einer vermehrten Aktivierung von frontopolarem Kortex, orbitofrontalem Kortex und subcallosum Cingulum kam. Eine PET Studie von Brown et al. (2004) untersuchte die Wirkung von angenehmer aber unbekannter Musik. Auch hier kam es zu einer gesteigerten Aktivität in limbischen und paralimbischen Strukturen (subcallosales Cingulum, anteriore Insula, posteriorer Hippocampus, superiorer Temporalpol, ventrales Striatum). In einer ähnlichen Studie maßen Blood and Zatorre (2001) Veränderungen im regionalen cerebralen Blutfluss (rCBF), während den Probanden ihre Lieblingsmusik präsentiert wurde. Eine Zunahme des rCBF wurde in Hirnregionen (Insula, orbitofrontaler Kortex, ventrales Striatum), die für Emotionen und Belohnung verantwortlich sind, registriert. Eine Abnahme des rCBF wurde im Bereich der Amygdala, des Hippocampus und des ventralen medialen präfrontalen Kortex beobachtet. Angelehnt an die Studie von Blood et al. (2001) wurden in einer aktuellen fMRT Studie von Koelsch et al. (2006) ebenfalls die Wirkung von unangenehmen und angenehmen musikalischen Stimuli untersucht. Hier kam es zu einer Signalverstärkung durch unangenehme Musikstimuli im Bereich der Amygdala, des Hippocampus, des Parahippocampus und des Temporalpoles. Im Kontrast dazu, kam es in diesen Regionen zu einer starken Signalabnahme und im Bereich des ventralen Striatums und der Insula zu einer Signalzunahme, wenn die Probanden angenehmer Musik ausgesetzt wurden. Diese Studien haben gezeigt, dass es durch Hören von Musik bzw. musikalischer Stimuli zu Veränderungen der Aktivität von Strukturen des limbischen und paralimbischen Systems kommen kann. Dies ist für diese Studie insofern von Bedeutung, da gerade das limbische System an der Verarbeitung von Empfindungen und Emotionen beteiligt ist. Betrachtet man den Tinnitus in Anlehnung an diese Studien als einen permanenten negativen musikalischen bzw. akustischen Stimulus, so könnte man erwarten, dass es im Rahmen der Musiktherapie und der damit zu erwartenden Abnahme dieses negativen Reizes, ebenfalls zu Aktivitätsänderungen im Bereich der genannten Strukturen kommt.

4. Zusammenfassung der Studien-Hypothesen

- Da durch die Magnetstimulation des auditorischen Kortex eine Tinnitusbeeinflussung möglich ist, würden auch wir in unserer Studie Veränderung im Bereich des primären und sekundären auditorischen Kortex im Rahmen der Musiktherapie erwarten.
- Da der Tinnitus verstärkt werden kann, wenn sich der Patient vermehrt auf den Tinnitus konzentriert, ist es das Ziel der Musiktherapie, die Fähigkeit des Patienten, seine Aufmerksamkeit kontrollieren zu können, zu verbessern und sie aktiv vom Tinnituston zu entkoppeln. Folglich sollte dies zu einer erhöhten Aufmerksamkeit für andere kognitive Aufgaben führen.
- Entsprechend der Annahme, dass es eine Verbindung zwischen Aufmerksamkeit und Tinnitus gibt, erwarteten wir eine größere Anzahl von Auslass-Fehlern bei Patienten mit klinisch signifikantem Tinnitus vor der Therapie als nach der Therapie. Darüber hinaus erwarteten wir einen Anstieg des visuell-räumlichen Aufmerksamkeitsvermögens nach der Musiktherapie, was sich in einer erhöhten Aktivität des fronto-parietalen Netzwerkes widerspiegeln sollte.
- Im Rahmen der in dieser Studie angewandten Musiktherapie würden wir erwarten, dass emotionale Veränderungen und Änderungen der Aufmerksamkeit sich im Bereich der Insula, insbesondere im Bereich der vorderen agranulären Unterregion, widerspiegeln. Diese Veränderungen könnten durch eine Stressreduktion unter der Musiktherapie hervorgerufen werden oder aber auch durch die Wirkung der Musik selbst.

III. Material und Methodik

1. Beteiligte Institute

Die Patientenauswahl, die psychologische Untersuchung der Probanden, sowie die Durchführung der Musiktherapie fand im Deutschen Zentrum für Musiktherapieforschung (Viktor Dulger Institut) DZM e. V. in Heidelberg statt.

Die HNO-Klinik der Universität Heidelberg unterstützte alle medizinischen Untersuchungen.

Die funktionellen Kernspinaufnahmen (fMRT-Aufnahmen) wurden in der Klinik für Diagnostik und Interventionelle Neuroradiologie der Universität des Saarlandes in Homburg durchgeführt und ausgewertet.

2. Auswahl der Probanden

2.1. Methodische Vorarbeiten in Heidelberg

Die Probanden und Patienten wurden entsprechend der vorgegebenen primären Einschlusskriterien (siehe Tabelle 2) über das Deutsche Institut für Musiktherapieforschung ausgewählt. Alle Probanden haben ihr schriftliches Einverständnis entsprechend der Deklaration von Helsinki gegeben.

Es wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, die unter chronischem Tinnitus (Dauer der Beschwerden > 6 Monate) litten, die aber bis auf eine eventuelle tinnitus-assoziierte Hörminderung keine weiteren neurologischen oder audiologischen Erkrankungen aufwiesen.

Entsprechend der AWMF-Richtlinie Nr. 017/064 (Lenarz 1998b) wurden alle Probanden in Zusammenarbeit mit der HNO-Klinik der Universität Heidelberg einer umfassenden audiologischen Untersuchung unterzogen. Im Rahmen dieser Untersuchung erfolgte die Abschätzung der Hörschwelle, sowie eine genaue audiometrische Bewertung des jeweiligen individuellen Tinnitus (Frequenz, minimales Maskierungslevel).

Aus dem Gesamtpool der Interessenten, die alle primären Einschlusskriterien erfüllten, wurden die Patienten per Zufallsgenerator ausgewählt und auf die jeweilige Gruppe „Standardtherapie“ (n=16) und „Kompakttherapie“ (n=24) verteilt. Dabei wurde auf eine homogene Verteilung hinsichtlich Alter, Geschlecht und Tinnitusbelastung geachtet. Es wurden somit insgesamt n=40 Patienten eingeschlossen und entsprechend des Heidelberger Modells der Musiktherapie im Verlauf in Heidelberg behandelt und betreut.

Entsprechend der Patientenauswahl, erfolgte ebenso die Auswahl der Kontrollgruppe in Heidelberg. Hier wurde eine gesunde Kontrollgruppe von n=17 Personen gebildet.

2.2. Nachträgliche Einschränkung der Probanden-Auswahl

Da wir auf die primären Ein- und Ausschlusskriterien keinen Einfluss hatten, mussten nachträglich unsererseits weitere Ausschlusskriterien eingeführt werden (siehe Tabelle 2), um die Sicherheit der Probanden zu gewährleisten.

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien

Primäre Einschlusskriterien		Primäre Ausschlusskriterien	
<ul style="list-style-type: none"> • Chronischer Tinnitus (> 6 Mo.) • Score im Tinnitus-Fragebogen ≤ 64 (deutliche Belastung, aber nicht völlig dekompensiert) • Subjektive Einschränkung der Lebensqualität • Tinnitus ist tonal mit bestimmbarer Frequenz • Musikalische Darstellbarkeit des Tinnitus ist möglich • Alter > 18 Jahre 		<ul style="list-style-type: none"> • Akuter Tinnitus (< 6 Mo.) • Score im Tinnitus-Fragebogen > 64 (völlige Dekompensation) • Tinnitus hat Geräuschqualität oder verschiedene Klangkomponenten • Primäre psychiatrische Erkrankung • Ausgeprägte Hyperakusis • Gravierende Hörminderung • Parallele andere Tinnitustherapie 	
Zusätzliche Kriterien für fMRT-Untersuchung			
<ul style="list-style-type: none"> • fMRT-Untersuchung möglich 		<ul style="list-style-type: none"> • Vorhandensein jeglicher Art metallischer Gegenstände im Körper, die nicht entfernt werden können (→ fMRT unmöglich) • Platzangst (→ fMRT unmöglich) 	

2.3. Drop-Out während der Studie

2.3.1 Patientengruppe

Die Drop-Out-Rate betrug während der Therapiephase 7,5% (n=3): 3 Patienten brachen die Behandlung auf eigenen Wunsch hin ab (Siehe Tabelle 3).

Aufgrund der im Rahmen der fMRT-Prozedur nachträglich eingeführten Ausschlusskriterien kam es innerhalb der Patientengruppe zu einer zusätzlichen Drop-Out-Rate von 10,8% (n=4): 4 Patienten mussten aufgrund von nicht entfernbaren metallischen Implantaten ausgeschlossen werden (siehe Tabelle 4).

Insgesamt ergaben sich somit n=33 komplette Patienten-Datensätze, die ausgewertet werden konnten. Davon unterzogen sich 12 Patienten (3 weibliche, 9 männliche, 47 +/- 10 Jahre) der Standard Therapie (ST) und 21 Patienten (9 weibliche, 12 männliche, 48 +/- 11 Jahre) der Kompakt Therapie (CT).

2.3.1 Kontrollgruppe

Innerhalb der Kontrollgruppe betrug die Drop-Out-Rate im Rahmen der fMRT-Aufnahmen 23,5% (n=4): ein Proband bekam Platzangst, zwei Probanden hatten nicht entfernbare Metallimplantate im Körper, bei einem Probanden konnte auf Grund von technischen Schwierigkeiten keine Messung durchgeführt werden (siehe Tabelle 4). Damit ergab sich eine Kontrollgruppe von n=13 Probanden (8 weibliche, 5 männliche, 51 +/- 12 Jahre), die nach Alter, Geschlecht und der Händigkeit den Tinnitus-Patienten „gematched“ wurden (χ^2 -test, all p > 0,1).

Tabelle 3: Verteilung der Probanden (n = 40) auf die Patientengruppen und Drop-Out-Rate im Rahmen der Therapie

Gruppe	vor der Therapie	nach der Therapie	Follow-up = 6 Monate nach der Therapie	Drop-Out Rate
Standardtherapie	16	13	13	7,5%
Kompakttherapie	24	24	24	0%

Tabelle 4: Drop-Out-Rate während der fMRI-Prozedur

Gruppe	Vor fMRI	Nach fMRI	Drop-Out Rate
Standardtherapie	13	12	7,7%
Kompakttherapie	24	21	12,5%
Kontrollgruppe	17	13	23,5%

3. Die funktionelle Kernspintomographie

Eine gut verständliche Abhandlung über die Kernspintomographie und deren Entstehung, sowie insbesondere über die funktionelle Kernspintomographie findet man in „Methoden der Bildgebung in der Psychologie und den kognitiven Neurowissenschaften“ von Jäncke and Lutz (2005). Aus dieser Quelle entstammen im Wesentlichen die folgenden Ausführungen, die einen Überblick über die doch sehr komplexe Thematik der funktionellen Kernspintomographie geben sollen. Für tiefergehende Sachverhalte verweise ich an die entsprechende einschlägige Kernspin-Fachliteratur.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) oder auch Kernspintomographie genannt, ist ein bildgebendes Verfahren, das vor allem in der medizinischen Diagnostik eingesetzt wird. Dabei werden sehr starke Magnetfelder, sowie elektromagnetische Wechselfelder im Radiofrequenzbereich genutzt, um Wasserstoffkerne/Protonen im Körper anzuregen. Diese angeregten Atomkerne senden extrem schwache elektromagnetische Felder aus, aus denen der sogenannte Tomograph Schnittbilder des menschlichen Körpers berechnet und darstellt. Dies erlaubt eine Beurteilung der Organe und zahlreicher krankhafter Organveränderungen. Insgesamt existieren mittlerweile zahlreiche spezielle MRT-Verfahren, um außer Lage und Form der Organe auch Informationen über ihre Mikrostruktur darzustellen. Zu diesen speziellen Verfahren gehören zum Beispiel die Magnetresonanztomographie (MRA), die zeit aufgelöste oder dynamische MRT, die Perfusions-MRT, die Diffusions-MRT und Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) sowie die funktionelle Magnetresonanztomographie des Gehirns.

Durch die funktionelle Kernspintomographie oder auch kurz fMRI (englisch: functional magnetic resonance imaging) beziehungsweise fMRT (deutsch: funktionelle Magnetresonanztomographie) genannt, bietet sich uns eine nicht invasive Möglichkeit dem Gehirn, vereinfacht gesagt, beim „Arbeiten“ zuzuschauen.

Seit Anfang der 90iger Jahre steht damit neben den etablierten Verfahren (PET, SPECT, MEG, EEG) eine neue Methode zur Messung funktioneller Parameter des „arbeitenden Gehirns“ zur Verfügung. Mittels funktioneller Kernspintomographie ist es heute möglich, kortikale Reaktionen auf externe Reize mit einer den bisherigen Verfahren überlegenen räumlichen Auflösung zu messen, wobei die zeitliche Auflösung zwischen einigen Sekunden bis hin zu einigen 100 Millisekunden variiert. Gerade in den letzten Jahren wurde die Kernspintomographie technisch immer weiter ent-

wickelt. Spielte bei den ersten Messungen dieser Art noch exogen zugeführtes Kontrastmittel eine entscheidende Rolle für die Signalintensität, so stellt heute der lokale Oxygenierungsgrad des Blutes den entscheidenden Parameter dar.

Doch wie entsteht nun eigentlich ein fMRI-Signal bzw. wie wird eine erhöhte neuronale Aktivität in einem entsprechendem Hirnareal registriert? Es gibt drei Kontrastmechanismen die für die fMRI von Bedeutung sind. Es handelt sich dabei um:

- 1) die Blutflussänderung,
- 2) die Blutvolumenänderung und
- 3) den sogenannten BOLD-Kontrast.

Ich werde hier nur auf den BOLD-Kontrast eingehen, da dieser für diese Arbeit ausgenutzt wurde und verweise bezüglich der zwei anderen Mechanismen auf die einschlägige fMRI-Literatur.

3.1. Der Blood-Oxygenation-Level-Dependent-(BOLD-)-Kontrast

Der sogenannte Blood-Oxygenation-Level-Dependent-Effekt (deutsch: vom Oxygenierungslevel des Blutes abhängiger Effekt) ist der am häufigsten benutzte Kontrastmechanismus in der fMRI. Er wurde erstmals von Ogawa et al. (1990; 1992) beschrieben. Die entscheidende Rolle für diesen Effekt spielen dabei die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von desoxygeniertem und oxygeniertem Blut bzw. dem in den Erythrozyten enthaltenen Hämoglobin.

Das Grundprinzip der Energiegewinnung in den Zellen beruht auf der Oxidation. Vereinfacht dargestellt ist dies die Verbindung von Wasserstoff (H) mit Sauerstoff (O_2). Bei dieser Reaktion werden große Mengen an Energie freigesetzt, die zu 40% für die Bildung von Adenosintriphosphat (ATP) eingesetzt wird und zu 60% als Wärme abgegeben wird. ATP wird für alle energieverbrauchenden Prozesse des Körpers direkt oder indirekt benötigt, was wiederum zu einem erhöhten Verbrauch an Sauerstoff führt. Dieser wird dem Hämoglobin des Blutes entzogen. Bei diesem Prozess wird Oxyhämoglobin (mit Sauerstoff beladenes Hämoglobin) zu Desoxyhämoglobin (von Sauerstoff freies Hämoglobin) reduziert. Hierzu sollte man weiterhin wissen, dass Hämoglobin Eisen enthält, an welches sich der zu transportierende Sauerstoff bindet (siehe Abbildung 3).

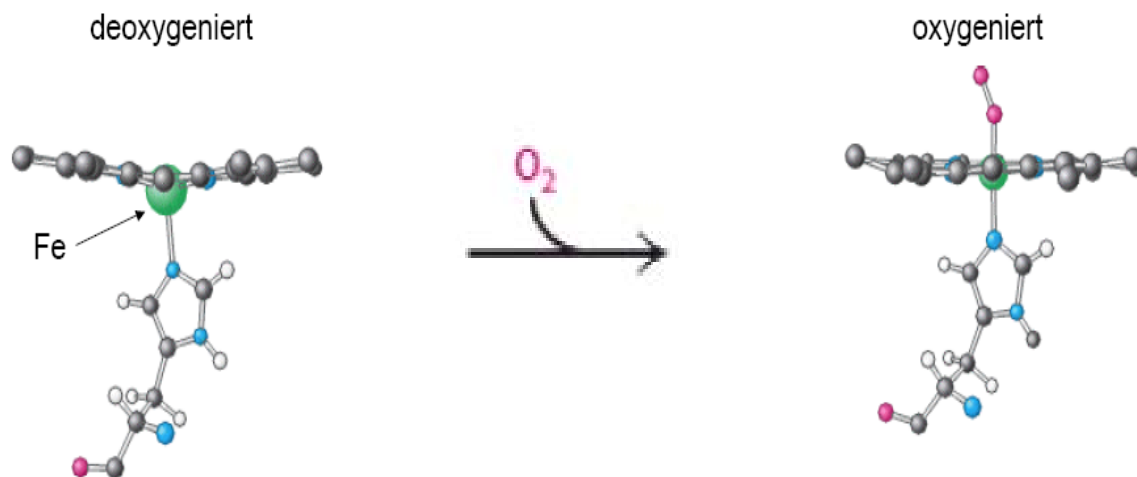


Abbildung 3: Oxidation von Desoxyhämoglobin zu Oxyhämoglobin (Siedentopf 2002).

Eisen besitzt je nach Oxygenierungszustand unterschiedliche magnetische Eigenschaften. Desoxyhämoglobin besitzt im Gegensatz zum diamagnetischen Oxyhämoglobin zwei ungepaarte Eisenelektronen und ist deshalb paramagnetisch (Pauling and Coryell 1936).

Die magnetische Suszeptibilität (Die Fähigkeit von Materie ihre magnetischen Eigenschaften in einem externen Magnetfeld zu verändern) von Oxyhämoglobin liegt nahe der des biologischen Gewebes, während die von Desoxyhämoglobin um ca. 0,08 ppm höher ist. Desoxyhämoglobin verhält sich demzufolge wie ein kleiner Stabmagnet, der im magnetischen Feld zu Suszeptibilitätsartefakten und damit zu Signalabnahmen

führt. Kommt es nun durch einen exogenen Reiz zur Stimulation von Hirn- bzw. Kortexarealen und damit zu einer erhöhten neuronalen Aktivität, so steigt, wie oben bereits erwähnt, der Sauerstoffbedarf oder auch die sogenannte kortikale Metabolismusrate (CMRO₂), und das aktivierte Areal reagiert mit einem erhöhten regionalen cerebralen Blutfluss (rCBF) (siehe Abbildung 4).

Da weniger Sauerstoff verbraucht wird als antransportiert wird, erhöht sich die Konzentration von oxygeniertem relativ zu desoxygeniertem Blut in den Kapillaren und Venolen im Bereich der aktiven Kortexareale. Dies hat eine Änderung der effektiven Querrelaxationszeit zur Folge. Es kommt zu einer langsameren Dephasierung der Protonenspins in der angeregten Schicht, was zu einem Signalanstieg im T₂* gewichteten Gradientenbild in der aktiven Hirnregion führt (siehe Abbildung 5). Die hemmende Wirkung des Desoxyhämoglobins auf das MRT-Signal nimmt also ab, dieser Effekt kann je nach Feldstärke bis zu 15% betragen. Zum besseren Verständnis kann man also sagen, dass Desoxyhämoglobin den Kontrast zwischen Arealen hoher Aktivität und Arealen mit geringer Aktivität verstärkt. Es nimmt also die Funktion eines „körpereigenen Kontrastmittels“ ein.

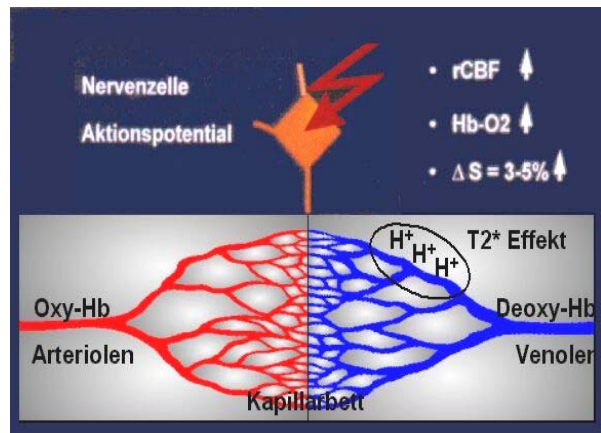


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Effektes eines Nervenreizes auf das umgebende Kapillargebiet (Siedentopf 2002).

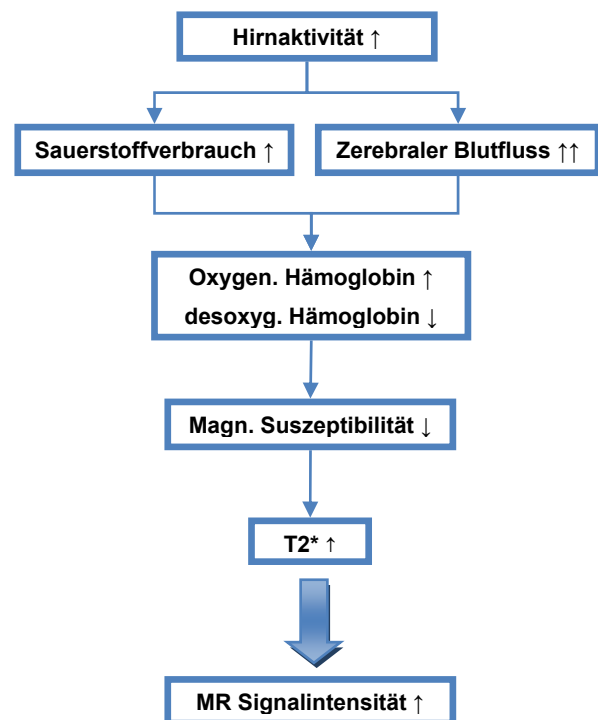


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Zunahme der MR Signalintensität durch den BOLD-Effekt

Die BOLD-Antwort auf einen Stimulus folgt einem charakteristischen zeitlichen Verlauf, der unbedingt bei der Planung der Messungen berücksichtigt werden sollte (siehe Abbildung 6). Während der Metabolismus sofort einsetzt, hat die O₂-Versorgung eine Latenzzeit von 1-2 Sekunden, was die Ursache für den sogenannten „initial dip“ ist. Die eigentliche BOLD-Antwort erreicht ihren Maximalwert erst mit einer Verzögerung von 4-6 Sekunden und wird danach oft von einem bis zu 30 Sekunden dauernden Undershoot gefolgt, der dadurch zustande kommt, dass gegen Ende der Aktivitätsphase der Blutfluss noch erhöht und der O₂-Verbrauch wieder auf Ausgangsniveau zurückgekommen ist.

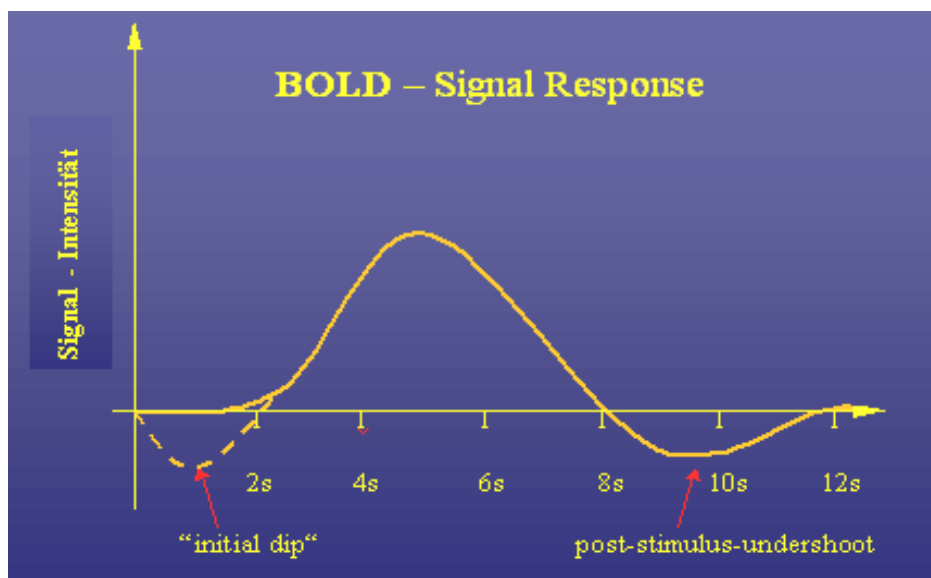


Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf des BOLD – Signals (Siedentopf 2002)

Demzufolge muss also bei einer fMRI-Messung darauf geachtet werden, dass die Stimuluspräsentation und Antwortdetektion dem zeitlichen Verlauf der BOLD-Antwort folgen und die Wiederholungsfrequenz so gewählt wird, dass eine Beeinflussung der Aktivierung durch den Post-Stimulus-Undershoot der vorhergehenden Aktivierung ausgeschlossen werden kann. Um dies zu erreichen, müssen bei der Planung bestimmte Umstände und Parameter berücksichtigt werden, auf die ich nun im Weiteren kurz eingehen möchte.

3.2. fMRT-Messmethoden

Zur funktionellen Bildgebung bedient man sich heute fast ausschließlich zweier MR-Sequenzen: FLASH (Fast Low Angle Shoot) - Sequenz und EPI (Echo Planar Imaging) - Sequenz. FLASH basiert auf mehreren Anregungen. Für jede Zeile der Bildmatrix (man muss sich die Bildmatrix als die digitalisierte Variante eines Hirnschnittes vorstellen) ist nach der FLASH-Methode mindestens ein Anregungs-Puls erforderlich, wobei jede Zeile in 5-100ms ausgelesen wird, so dass die Akquisitionszeit für ein ganzes Bild mit einer 256x256-Matrix ca. 1,5-25s beträgt. Bei der anderen, mittlerweile am häufigsten eingesetzten EPI-Methode, die nach einer einzigen Anregung, die gesamte Bildinformation ausliest, dauert die Akquisitionsphase nur ca. 40-130ms. Diese kurze Akquisitionszeit bietet den großen Vorteil, dass während der Aufnahme eines Bildes praktisch keine Bewegungsartefakte auftreten. Nachteilig erweist sich bei der Benutzung der EPI-Sequenz jedoch die unterschiedliche Gewichtung innerhalb eines Bildes, da verschiedene Punkte zu unterschiedlichen Zeiten nach der RF-Anregung (Anregung mittels spezieller elektromagnetischer Impulse) ausgelesen werden. Ferner ist die Ortsauflösung bei EPI-Sequenzen (maximale Matrix 128x256 mit einem FOV (englisch: field of view) von 400x400mm²) im Vergleich zu FLASH-Sequenzen (maximale Matrix 256x512 mit einem FOV von 200x200mm²) sehr begrenzt. Beide Verfahren sind also mehr oder weniger für jeweils unterschiedliche Versuchsanforderungen geeignet.

FLASH-Sequenzen eignen sich zur Untersuchung relativ kleiner Hirnareale, die mit einer oder wenigen Schichten gemessen werden können, dabei aber eine möglichst hohe räumliche Auflösung erzielt werden soll und es kein Interesse an vielen funktionellen Bildern gibt. EPI-Sequenzen hingegen eignen sich hervorragend für die Aufnahme größerer Hirngebiete beziehungsweise sogar des gesamten Gehirns und liefern eine hohe Anzahl von funktionellen Bildern, allerdings auf Kosten der räumlichen Auflösung, wobei diese natürlich elementar mit der zur Verfügung stehenden Feldstärke zusammenhängt. Man kann jedoch davon ausgehen, dass mit einer höheren Feldstärke auch eine höhere räumliche Auflösung erzielt werden kann.

3.3. Sequenzparameter

Die wichtigsten Parameter sind die Repetitionszeit (TR), die Echozeit (TE), die Schichtdicke oder Flipwinkel. Die TR beeinflusst neben der Akquisitionszeit auch die Bildgewichtung. Bei FLASH-Sequenzen wird ein möglichst geringer Wert für TR (50-60ms) gewählt, damit die Bilder schnell gemessen werden können. Weiterhin wird TR zusammen mit TE und dem Flipwinkel so gewählt, dass die Bilder T2*-gewichtet oder protonengewichtet sind. Im Gegensatz dazu nimmt TR bei der EPI-Sequenz Werte zwischen 1000 und 3000ms an. Die bei EPI verwendeten langen TR-Zeiten dienen in erster Linie der Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses, aber auch dazu, den Beitrag des Flusses zum Aktivierungssignal zu vermindern. Auch die TE hat einen Einfluss auf das Rauschverhältnis. Je größer TE, desto größer das Rauschen. Für FLASH-Sequenzen haben sich hier Werte zwischen 30ms und 40ms bewährt, während man bei EPI-Sequenzen Echozeiten im Bereich von 30-140ms wählt. Die Schichtdicke beeinflusst ebenfalls die relative Signaländerung im fMRT-Experiment nachhaltig. Es konnte gezeigt werden, dass eine Verringerung der Schichtdicke zu einer stärkeren Signaländerung während der Aktivierungsphase führt. Eine Reduzierung der Schichtdicke von 8mm auf 4mm ergab dabei annähernd eine Verdopplung der Signalantwort. Die Wahl des Flipwinkels hat bei FLASH-Sequenzen entscheidenden Einfluss darauf, ob Fluss- oder Oxygenierungseffekte gemessen werden. Da der T2*-Effekt unabhängig vom Flipwinkel ist, sollte man einen Winkel zwischen 10 und 20 Grad wählen, um Verfälschungen durch Flusseffekte zu vermeiden. Bei EPI-Sequenzen spielt der Einfluss des Flipwinkels angesichts der dort verwendeten Repetitionszeiten von einigen Sekunden eine untergeordnete Rolle.

3.4. Untersuchungsdesign

Hier unterscheidet man zwei grundsätzliche Verfahren: das „Block-Design“ und das „Event-Related-Design“.

Das „Block-Design“ wurde in den ersten fMRT-Untersuchungen von Kwong et al. (1992) eingesetzt und ist seit dem quasi als Standardparadigma unzählige Male verwendet worden. Das Prinzip dieses Paradigmas ist den klassischen experimentellen Zeitreihenparadigmen angelehnt, in denen experimentelle Bedingungen mit Kontrollbedingungen abwechseln (siehe Abbildung 7). Konkret bedeutet dies, dass eine Serie von fMRT-Bildern aufgenommen wird, während die experimentelle Bedingung nicht vorhanden ist (Off-Bedingung, Ruhebedingung, Kontrollbedingung oder Rest). Nach dieser Serie folgt dann eine Serie von fMRT-Aufnahmen, während die experimentelle Bedingung vorhanden ist (ON-Bedingung, Experimentalbedingung). Diese OFF-ON-Abfolgen können je nach Fragestellung unterschiedlich oft wiederholt werden. In der späteren Auswertung kann dann durch den Vergleich von ON- und OFF-Phase mit Hilfe von Subtraktionsverfahren eine Aussage darüber getroffen werden, welche neuronalen Netzwerke während einer bestimmten Aufgabe zusätzlich oder stärker aktiv sind. Die Schwierigkeit besteht darin die ON- und Off-Bedingungen so zu gestalten, dass sie sich nur bezüglich derjenigen Komponente unterscheiden, deren neuronales Korrelat untersucht werden soll.

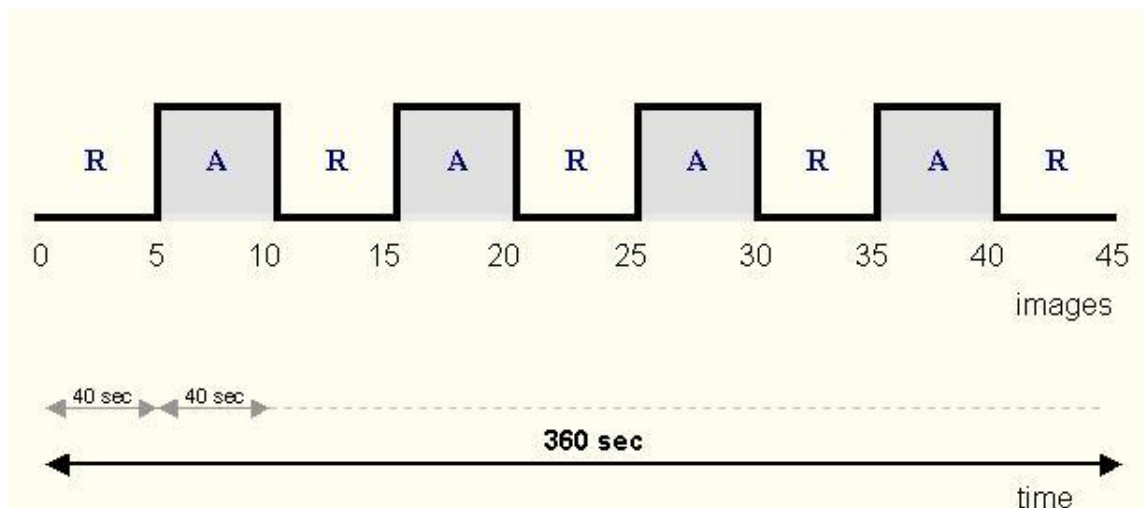
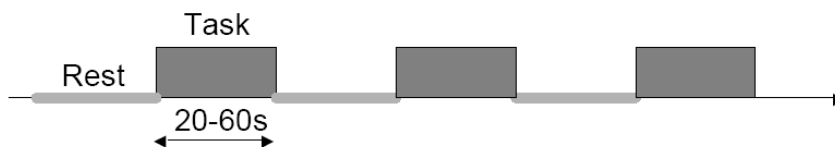


Abbildung 7: Beispiel für ein einfaches Block-Design Paradigma mit 4 Aktivitäts- und 5 Ruhe- Phasen. Jede Phase dauert 40 sec, die gesamte Messung 360 sec. In dieser Zeit werden 45 Ganzhirnscans aufgenommen (Siedentopf 2002).

Der wesentliche Nachteil bei dieser Vorgehensweise besteht darin, dass während der ON-Bedingung nur mittlere hämodynamische Reaktionen erfasst werden. Ist man daran interessiert diese hämodynamischen Reaktionen für einzelne Reize oder gar für einzelne Reaktionen (z.B. für korrekte oder falsche Antworten, oder langsame vs. schnelle Reaktionen) zu berechnen, so ist dies mit dem klassischen Block-Design nicht möglich.

Für solche Fragestellungen bieten sich die sogenannten „Event-Related-Designs“ an (siehe Abbildung 8), die vom Prinzip der „Event-Related-Technik“ in der EEG-Methodik entsprechen. Die experimentellen Reize werden gemäß des gewählten Versuchsplanes randomisiert dargeboten. Bei entsprechend gewählten Interstimulationsintervallen (ISI) ist es dann möglich, für jede Stimulusklasse hämodynamische Reaktionen zu berechnen. Voraussetzung ist lediglich, dass ein entsprechend langes ISI gewählt wird, um die hämodynamischen Reaktionen zu berechnen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Dauer des interessierenden Ereignisses darüber entscheidet, welches Design zu Anwendung kommt.

Block-Design fMRI



Event-Related fMRI

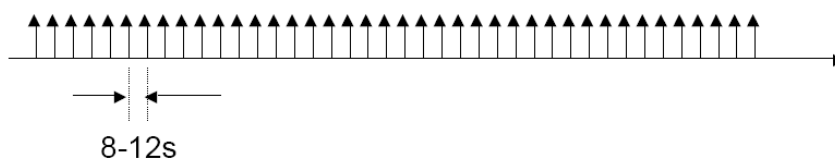


Abbildung 8: Schematische Darstellung „Block-Design“ und „Event-Related-Design“ (Siedentopf 2002)

Berücksichtigt man die oben genannten Messtechniken und Messparameter, so wird klar, warum wir Scan-Parameter und Paradigma wie folgt gestaltet haben.

3.5. Scan-Parameter

Die funktionellen Magnetresonanzaufnahmen wurden in einem 1,5-T Magnetom Vision (Siemens, Erlangen, Deutschland) Ganzkörper-Magnetresonanz-Scanner, ausgestattet mit einer Kopfspule, durchgeführt. Es wurde eine EPI-Sequenz des gesamten Gehirns (TR = 2,69 sec; TE = 60 msec; 24 Schichten, axiale Richtung parallel zu der Linie von anteriorer Kommissur zu posteriorer Kommissur (AC–PC-Linie)) mit 5mm Schichtdicke und 3,75 x 3,75 mm² Pixelgröße durchgeführt. Eine Messung umfasste 285 Bilder inklusive 4 Prescans, die später verworfen wurden, um Sättigungs-Effekte auszuschließen. Neurologische Erkrankungen wurden durch neurologische Untersuchungen vor Beginn der Studie, sowie durch Standard-MR-Messungen des Gehirns ohne Kontrastmittel mit Hilfe einer Turbo-Spin-Echo T2-Sequenz (24 Schichten, Voxelgröße 0,93 x 0,93 x 5 mm²) und einer Turbo-Flash T1-Sequenz (MPRAGE (magnetization prepared rapid acquisition of gradient echo); 1,17 x 1,17 x 1,17 mm³ Voxelgröße) (Mugler and Brookeman 1990) ausgeschlossen.

3.6. Paradigma

Die Probanden wurden gleichzeitig zwei verschiedenen Stimuli-Qualitäten ausgesetzt: zum einem vier verschiedenen akustischen Stimuli und zum anderen einer visuellen Go-NoGo-Aufgabe.

Die vier Geräusch-Varianten bestanden aus:

- (1) „Stille“ (sil), was nichts anderes bedeutet, als dass es kein anderes Geräusch neben dem Scannergeräusch gab.
- (2) Sinus-Tinnitus-Ton (sin),
- (3) Sinus-Ton plus weißes Rauschen (S+n) und
- (4) nur weißes Rauschen (ns).

Der Sinus-Ton wurde in der Kontrollgruppe auf 7000Hz gesetzt und in den Patientengruppen auf die jeweilige zuvor bestimmte individuelle Tinnitusfrequenz eingestellt. Die Geräusche wurden als Block-Paradigma in einer quasi-willkürlichen Reihenfolge über MR-kompatible Kopfhörer dargeboten. Jeder Block dauerte 9.9s, und jede der vier Geräuschqualitäten wurde 19 mal wiederholt. Die Probanden wurden angewiesen die Geräusche zu ignorieren und sich auf die visuelle Aufgabe zu konzentrieren.

Die visuelle Go-NoGo-Aufgabe bestand aus einer zufälligen Anordnung von Buchstaben. Die Buchstaben wurden nacheinander in schneller Abfolge mit Hilfe eines Beamers auf eine semitransparente Leinwand projiziert und wurden mittels einem Spiegelsystem, das an der Kopfspule montiert wurde, für die Probanden sichtbar gemacht. Die Stimulusgröße war für alle Teilnehmer gleich, und die Projektion konnte jeweils exakt so positioniert werden, dass die Buchstaben für jeden Probanden in voller Höhe zu sehen waren. Ein „O“ wurde dazu genutzt die Aufmerksamkeit sowohl auf die „Go“ als auch auf die „NoGo“ Aufgabe zu lenken. Der Go-Stimulus wurde durch ein „X“ definiert, das direkt auf das „O“ folgte (also „OX“). Jede andere Kombination von „O“ gefolgt von einem anderen Buchstaben wurde als NoGo-Aufgabe definiert. Wenn diese zwei Reaktionen nicht getrennt werden, aber die Hirnaktivität bezüglich des Aufmerksamkeitsstimulus unter beiden Konditionen in Verbindung damit analysiert wird, so kann das Ausmaß der Aufmerksamkeit, die an den visuellen Stimulus „O“ gebunden ist, sichtbar gemacht werden. Die Teilnehmer wurden angewiesen, bei einem Go-Ereignis („OX“) einen Knopf zu drücken und alle anderen Kombinationen zu ignorieren. Sowohl die Go- als auch die NoGo-Ereignisse wiederholten sich 30 mal. Die Präsentationsgeschwindigkeit betrug 420ms pro Buchstaben. Der Zeitabstand zwischen den Go-Ereignissen betrug im Schnitt $9,4 \pm 5,4$ Scans und zwischen den NoGo-Ereignissen $8,9 \pm 5,6$ Scans. Die Abstände wurden vor der Messreihe über eine Zufallsvariable quasi-randomisiert und wurden für jeden Probanden gleichermaßen angewendet. Dieser aufmerksamkeitsbezogene Teil unseres Paradigmas wurde von Schneider et al. (2004) entwickelt. Die Reaktionszeit (RT) sowie die Reaktionsfehler wurden mit Hilfe eines PCs, der auch das Paradigma-Timing entsprechend der MR-Aufnahmen kontrollierte, registriert.

Die Anwendung von funktionellen Ima-gemethoden wie der fMRT im auditiven Bereich ist mit speziellen Problemen verbunden, die bei der Wahl des Versuchsparadigmas berücksichtigt werden müssen. So können die akustischen Stimuli mit den Scannergeräuschen oder mit den Umgebungsgeräuschen interferieren. Dadurch kann zum einen die Wahrnehmung des experimentell dargebotenen akustischen Stimulus erschwert werden und zum anderen das akustische System zusätzlich aktiviert werden. Durch die bereits erwähnten Untersuchungsdesigns, durch akustische Abschirmungsmaßnahmen, sowie durch die Verwendung von Hörschutz können diese Artefakte jedoch weitgehend kontrolliert werden (Edmister et al. 1999; Hall et al. 1999; Melcher et al. 1999).

3.7. Grundlagen der Datenanalyse

Nach Abschluss der Messungen mussten die Daten bzw. Datensätze zunächst aufbereitet werden, damit sie statistisch ausgewertet werden konnten. Zum besseren Verständnis sollen hier die grundlegenden Schritte der Verarbeitung von fMRT-Dateien kurz erklärt werden. Für weitergehende Informationen verweise ich auch hier auf die einschlägige Literatur. Eine gute Übersicht über die einzelnen Schritte der Datenanalyse liefert die Internetseite www.fmri-easy.de (Siedentopf 2002), von der ich die wesentlichen Fakten der folgenden Ausführung entnommen habe.

SPM – statistical parametric mapping – ist eine Software, die vom Functional Imaging Laboratory des Institute for Cognitive Neurology, Universität London entwickelt wurde. Sie dient dazu, fMRT und PET-Daten zu berechnen und zu analysieren. Es handelt sich dabei um eine sogenannte MATLAB (Abkürzung von Matrix Laboratory) -Applikation, die unter einer eigenen Oberfläche läuft, und nicht um ein eigenständiges Programm.

Die Analyse der fMRT-Daten besteht aus mehreren Arbeitsschritten (siehe Abbildung 9). Zunächst erfolgt das sogenannte Daten-Preprocessing, in dessen Rahmen die Daten für die statistische Auswertung vorbereitet werden. Dabei werden die Datensätze von Bewegungsartefakten und Signalsprüngen befreit und anschließend in den stereotaktischen Raum nach Talairach (Talairach 1988) übertragen. Das Preprocessing setzt sich aus den Teilschritten: Coregistrierung, Realignment (Bewegungskorrektur), Normalisierung und Smoothen (Glätten) zusammen. Nach Abschluss des Preprocessing erfolgen die Definition des statistischen Modells und die statistische Analyse der Datensätze.

Die Coregistrierung ist die Voraussetzung für die Bewegungskorrektur. Bei diesem Arbeitsschritt wird aus den Einzelbildern eine Bildzeit-Serie errechnet. Für jedes Einzelbild wird seine Position im Raum genau definiert. Dadurch lassen sich die Verschiebungen der jeweiligen Einzelbilder bestimmen. Im Rahmen der Bewegungskorrektur, dem sogenannten Realignment (siehe Abbildung 10), wird dann das erste Bild dieser Bilderserie als Referenzbild definiert, danach werden alle anderen Bilder des Datensatzes an dem Referenzbild ausgerichtet und entsprechend zur Deckung gebracht (Rigid Body-Transformation).

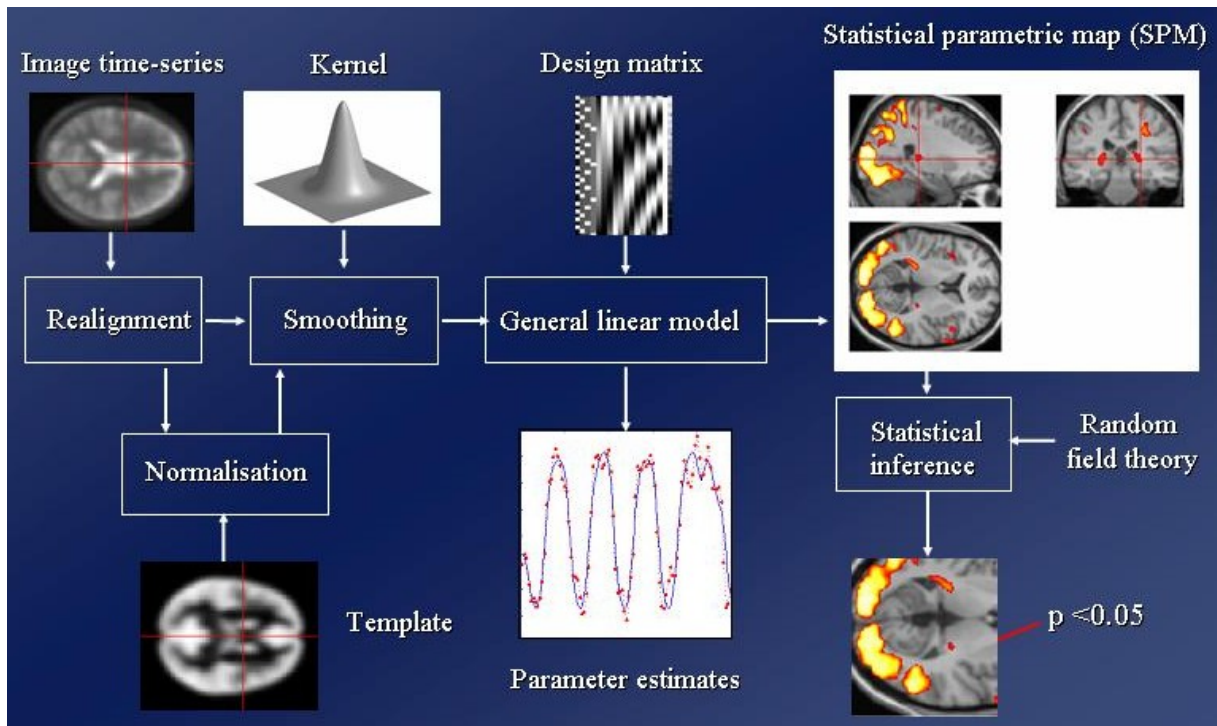


Abbildung 9: Schematische Darstellung der Datenaufbereitung und Auswertung von fMRT-Bildern. (Flandin and Friston 2008)

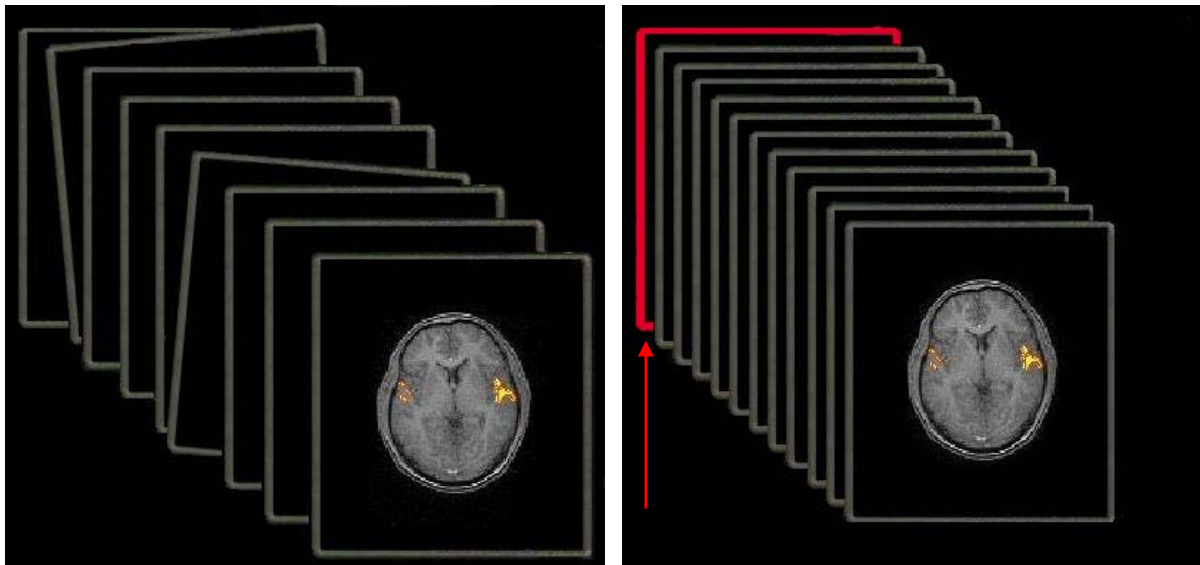


Abbildung 10: Schematische Darstellung von Coregistrierung und Realignment. Die fMRT-Bilder werden am Referenzbild (rote Markierung) ausgerichtet (Siedentopf 2002).

Eine 100%ige Fixierung des Kopfes ist auf Grund der Dauer der Untersuchung (mehrere Minuten) in der Regel nicht möglich, weshalb die Bewegungskorrektur für die Auswertung eine entscheidende Bedeutung hat, denn schon geringe Bewegungsartefakte können fälschlicherweise Aktivierungen imitieren, welche nur schwer von den gesuchten Aktivierungen unterschieden werden können. Weitere Bewe-

gungsartefakte können durch physiologische Parameter (z.B. Atmung / Herzschlag), sowie durch die Messung selbst und das Paradigma (z.B. stimuluskorrelierte Bewegungen) verursacht werden.

Da die individuelle Anatomie der Probanden zum Teil sehr unterschiedlich sein kann und somit ein direkter Vergleich der Ergebnisse innerhalb und zwischen den Untersuchungs-Gruppen nicht möglich ist, müssen die Datensätze zunächst „normalisiert“ werden. Bei der Normalisierung wird die individuelle Anatomie an einem standardisierten Raum orientiert, damit die gleichen anatomischen Strukturen immer an den selben Koordinaten liegen. Dieser Arbeitsschritt wird als Normalisierung bezeichnet. Sie ist für Gruppen-Analysen unabdingbar, für Einzelfallanalysen dagegen ist die Normalisierung nicht nötig.

Um größere Signalsprünge innerhalb der Datensätze zu eliminieren, müssen die Datensätze geglättet werden, was im Rahmen des Smoothen (siehe Abbildung 11) geschieht. Dadurch wird das Signal-Rausch-Verhältnis verbessert, und die echten Aktivierungen können besser von Störsignalen unterschieden werden. Beim Smoothen wird die Verknüpfung eines Bildpunktes mit benachbarten Bildpunkten bewertet. Mit Hilfe einer Filtermaske (Kernel) erfolgt die Analyse der benachbarten Bildpunkte und die Glättung der einzelnen Übergänge zwischen den Bildpunkten.

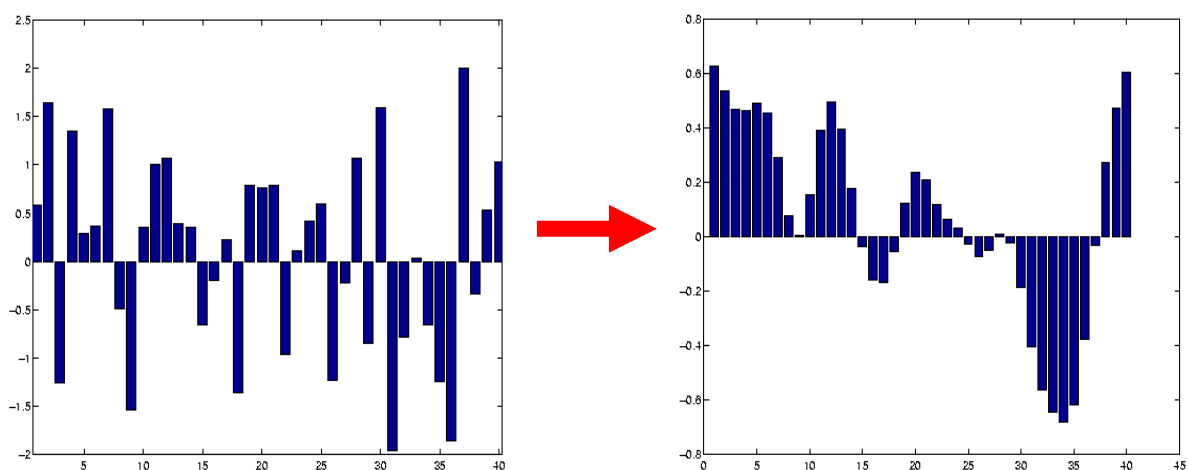


Abbildung 11: Schematische Darstellung der Bildglättung (Smoothen) (Siedentopf 2002).

Nach Abschluss des Smoothen ist das Daten-Preprocessing beendet. Nun wird das statistische Modell (Design-Matrix) erstellt. Dieses wird anhand des geplanten Paradigmas festgelegt. Dabei sind die Anzahl der Bilder, das Interscaninterval, die Anzahl und Länge der ON/OFF-Phasen sowie die Anzahl der Durchläufe von entscheidender Bedeutung. Weiterhin werden entsprechende Hoch- und Tiefpassfilter definiert. Dann erfolgt eine Analyse der einzelnen Bilder mit Hilfe einer Voxel by Voxel t-/F-Test-Statistik, dabei wird für jedes Voxel ein univarianter Standardtest auf Signifikanz durchgeführt.

Um die Ergebnisse graphisch darstellen zu können, müssen noch die gemessenen 3D-MPR-Datensätze das entsprechende Preprocessing durchlaufen. Dabei werden die anatomisch hochaufgelösten Daten an die fMRT-EPI-Daten angepasst (coregistriert). Danach können die Aktivierungen den anatomischen Bildern überlagert werden und genau anatomisch lokalisiert werden (siehe Abbildung 12).

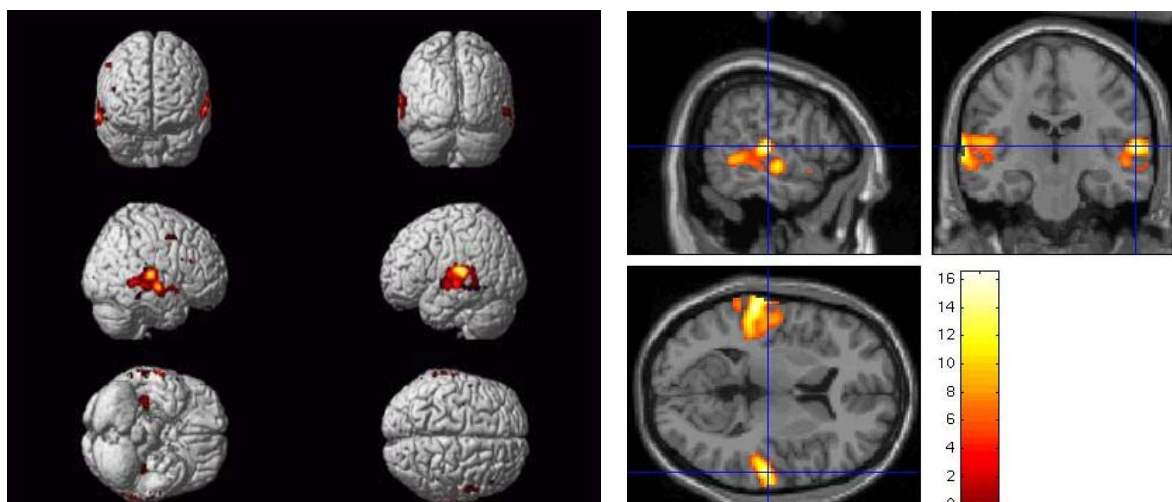


Abbildung 12: Beispiel der visuellen Darstellung der gewonnen Ergebnisse. Links: Surface-Rendering; Rechts: Volumen-Rendering

3.8. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit der bereits erwähnten Statistiksoftware „Statistical Parametric Mapping“ (SPM; Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK; online at <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>), die unter MatLab 5.3 (Mathworks, Natick, MA) ausgeführt wurde. Alle individuellen Bilder wurden von Bewegungsartefakten befreit (Ausmaß der erwarteten individuellen Kopfbewegung, 0,2-1,2 mm laut SPM realignment output), in dem sie jeweils über eine sinc-Interpolation an dem ersten Volumen der ersten Aufnahme neu ausgerichtet wurden. Alle Bilder wurden um die Zeitverzögerung des Messzeitpunktes jeder einzelnen Schicht (slice-time) korrigiert (slice-time correction) und räumlich auf eine Standard-Vorlage von $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ Voxel normalisiert. Zum Schluss wurden alle Bilder mit Hilfe eines 8mm „full width half maximum“ (FWHM) isotropen Gauß-Algorithmus räumlich geglättet.

Für jede Einschätzung wurde die Varianz von jedem Voxel entsprechend eines allgemeinen, linearen Modells abgeschätzt, in dem für die Geräusch-Stimuli ein „Block-Design“-Modell und für die Aufmerksamkeitsaufgabe ein „Event-Related-Design“-Modell zum Einsatz kam. Jedes Modell wurde mit der hämodynamischen Antwort verknüpft, die als Erfahrungswert (Predictor) diente. Niedrige Frequenzabweichungen wurden durch einen „high-pass-Filter“, der Niederfrequenz-Cosinus-Funktionen benutzt, entfernt (Holmes et al. 1997). Individuelle regional spezifische Effekte zwischen entweder aktiven und inaktiven Phasen oder zwischen Ereignissen und der Baseline wurden für jedes Voxel mit Hilfe von linearen Kontrasten und einer t-Statistik berechnet.

Das General Linear Model von SPM bietet für den Einstichprobentest einen t-Test gegen Null an, der es gestattet, die individuellen Einzelaktivierungen („fixed effects“) über die gesamte Stichprobe zu untersuchen. Um Unterschiede zwischen den Gruppen bzw. zwischen den Stimuli zu untersuchen, wurden Zwei-Gruppen-t-Tests bzw. gepaarte t-Tests anhand eines „random-effect“-Modells durchgeführt. Zur Ergebnisdarstellung wurde ein statistischer Level von $p < 0,001$ und 5 Voxels räumlicher Mindestgröße der Aktivierungscluster voreingestellt. Die Koordinaten der ermittelten Aktivitätscluster wurden anschließend mit Hilfe des Computerprogramms „Talairach Client“ (<http://www.talairach.org>), der digitalen Version des Talairach Atlas (Talairach 1988), den entsprechenden Gehirnregionen zugeordnet.

Die Korrelation von TQ-Score und dem Effekt des tinnitusähnlichen Geräusches, erfolgte mit Hilfe der multiplen Regressionsfunktion der SPM-Software. Diese Korrelation beinhaltet TQ-Werte von beiden Patientengruppen vor und nach der Therapie sowie den Effekt der zerebralen Tinnituston-Verarbeitung (Repräsentation) zu beiden Untersuchungszeitpunkten. Alter, Geschlecht und Therapieform wurden kontrolliert, indem diese Parameter als Regressoren eingeführt wurden. „Small-Volume“-Korrekturen konnten durch die räumliche Information aus dem Gruppenvergleich und dem Schwellenwert von $p = 0,05$ (korrigiert) erreicht werden. Die zugeschnittenen Daten wurden zur weiteren statistischen Analyse ins SPSS transferiert. Die statistische Auswertung der Verhaltensdaten erfolgte mit parametrischen und nichtparametrischen Tests in SPSS 14 (SPSS Inc. Headquarters, 233 S. Wacker Drive, 11th floor; Chicago, Illinois 60606). Die gepaarten Vergleiche wurde mit Hilfe des Wilcoxon-Tests, die Gruppenunterschiede mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests berechnet und die Korrelationen wurden über Spearman-Rho validiert. Die audiometrischen Tinnitus-Charakteristika und das Outcome der Therapie, was durch TQ ausgedrückt wurde, wurden mit einer ANOVA-Prozedur (analysis of variance) ausgewertet.

4. Heidelberger Modell der Musiktherapie bei chronisch-tonalem Tinnitus

Die Durchführung der Musiktherapie erfolgte im Deutschen Zentrum für Musiktherapieforschung (Viktor Dulger Institut) DZM e. V. in Heidelberg. An dieser Stelle danke ich Frau Dr. Argstatter für die Bereitstellung der Informationen über die Heidelberger Musiktherapie. Die Darstellung erfolgt hier jedoch nur sehr kompakt und in gekürzter Form. Für detailliertere Informationen verweise ich auf die entsprechenden Quellenangaben.

4.1. Aufbau des Heidelberger Modells

Die musiktherapeutische Intervention nach dem Heidelberger Modell ist nach Argstatter et al. (2007; 2008) aus fünf Bausteinen aufgebaut.

4.1.1. Counselling

Hier erfolgt anhand einer grafischen Abbildung (siehe Abbildung 13) eine ausführliche Aufklärung über die Funktionsweise des Gehörs, mögliche Entstehungsmechanismen des Tinnitus, sowie über das dem musiktherapeutischen Konzept zugrundeliegende neurowissenschaftliche Krankheitsmodell. Weiterhin wird nach Faktoren gesucht, die zur Entwicklung, Verstärkung und/oder Aufrechterhaltung oder aber auch zur Bewältigung des Tinnitus beitragen. Dadurch soll der Patient ein schlüssiges Krankheitsmodell erhalten. Der Patient muss erkennen, dass Tinnitus keine Erkrankung primär der Ohren ist, sondern dass Tinnitus durch Reorganisationen verschiedener neuronaler Zentren entsteht und daher ein multimodaler Behandlungsansatz notwendig ist. Zusätzlich wird der jeweils individuelle Tinnitus-Ton bzw. das sogenannte Tinnitus-Äquivalent der Patienten identifiziert und musikalisch umgesetzt. Dies geschieht mit Hilfe eines Tongenerators (Arbiträr Signalgenerator WG 1240). Der Patient vergleicht die Töne des Tongenerators hinsichtlich Lautstärke und Tonhöhe mit seinem eigenen Tinnitus. Tinnituspatienten können ihren Tinnitus-Ton sehr zuverlässig bestimmen. Auch bei wiederholten Messungen im Abstand von einer Woche schwanken 95% der Angaben um maximal einen Ganzton.

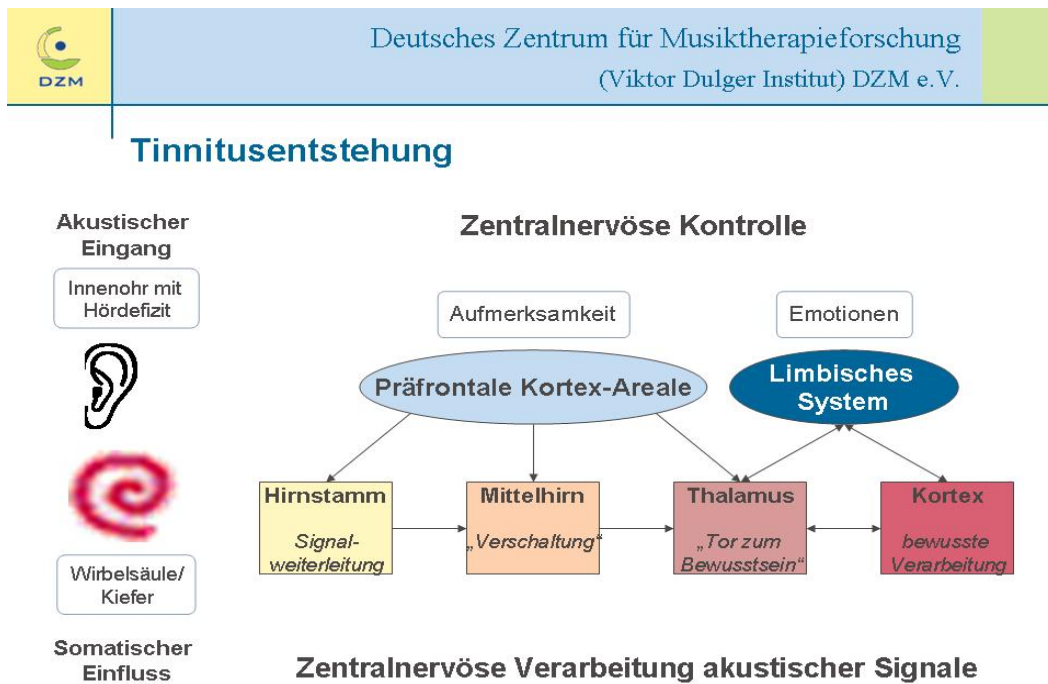


Abbildung 13: Elemente des Counsellings

4.1.2. Resonanzübung (Gong-Improvisation mit Stimmeinsatz zum Tinnitus)

Hier wird mit Hilfe eines Gongs und speziellen Intonations-Übungen eine aktive Maskierung des Tinnitus-Tons erzielt. Die selbst gesteuerte Etablierung eines Klangteppichs am Gong ermöglicht den Patienten eine intensive Auseinandersetzung mit ihrem Gehör. Durch die Resonanzwirkung der Intonations-Übungen kommt es zu einer Sensibilisierung im Kopf- und Nackenbereich und Lösung von vorhandenen Spannungen. Die Übung dauert etwa fünf Minuten und sollte mehrmals täglich für etwa 3-5 Minuten als Hausaufgabe durchgeführt werden.

4.1.3. Musikalisches Hörtraining (Aufmerksamkeitstraining, neuroauditive Kortexprogrammierung)

Der Patient lernt durch aktive Hör- und Diskriminationsübungen, unter Einsatz von standardisierten musikalischen Stimuli, seine Aufmerksamkeit zu steuern. Im Rahmen des Aufmerksamkeitstrainings wird dem Patienten eine Tonfolge vorgespielt, die dann möglichst korrekt vom Patienten wiederholt werden muss.

Tinnitus geht üblicherweise mit einer Hörminderung im Bereich der Tinnitusfrequenz einher, was gehäuft zu Hörfehlern im Spektrum der Tinnitusfrequenz führt. Bei der neuroauditiven Kortexprogrammierung erfolgt dann in diesem Spektrum ein gezieltes Training. Dabei müssen am Klavier vorgespielte Töne unmittelbar nachgesungen werden. Diese Übung dient dazu, den Patienten weiter Kontrolle über akustische

Prozesse zu vermitteln, die zu einer neuronalen Reorganisation der Tonotopie im auditorischen Kortex sowie zu einer (subjektiven) Verbesserung des Hörvermögens führt.

4.1.4. Tinnitus-Landkarte

Hier müssen die Patienten eine zeitliche *Tinnitus-Landkarte* erstellen, in der Situationen aufgezeichnet werden, in denen der Tinnitus ausgelöst und oder verstärkt wird, aber auch Situationen, in denen es zu einer Besserung der Beschwerdesymptomatik kommt. Dadurch kann eine gezielte Desensibilisierung des Tinnitus geübt werden. Ziel ist zudem die Verminderung des Bedrohlichkeitscharakters des Tinnitus sowie eine Erhöhung der aktiven Einflussnahme auf den Tinnitus.

4.1.5. Erinnertes Wohlbefinden/musiktherapeutisches Entspannungstraining

Wichtigstes Ziel ist die Entkopplung von Tinnitus-Erleben und psychophysiologischen Reaktionsmustern. Die musiktherapeutische Entspannungsinduktion wird in Anlehnung an das musiktherapeutische Entspannungstraining nach Bolay & Selle (1982) durchgeführt. Als musikalischer Reiz wird standardmäßig das Musikstück „Traumphase“ von Markus Rummel eingesetzt, ein Musikstück, das den Probanden in der Regel unbekannt ist und dessen Wirksamkeit bereits überprüft worden ist (Argstatter et al. 2006).

Bei der sogenannten „Entwicklung eines Wohlfühlbildes“ müssen die Patienten ein individuelles (nicht vorgegebenes) Bild generieren, bei dem Wohlbefinden eintritt (z.B.: „Sitzen am Rande eines Bergsees bei Sonnenaufgang“, „Liegen auf einer Waldlichtung neben einem plätschernden Bächlein“, „Entspanntes Ausruhen nach dem Saunagang“, „Beobachten eines Rosenbusches“). Ein Wohlfühlbild zeichnet sich dadurch aus, dass es sich üblicherweise aus einer konkreten positiven Erinnerung der Patienten entwickelt.

Während dieser Entspannungsphase wird im Rahmen der Desensibilisierung der Tinnitus-Ton intermittierend mit dem Sinusgenerator eingespielt, wodurch eine Entkopplung des Tinnitus-Tons von aversiven Assoziationen erreicht wird. Danach werden anhand der Tinnitus-Landkarte Schritt für Schritt Situationen bearbeitet, in denen der Tinnitus ausgelöst wird. Diese Situationen sollen dann gezielt mit dem Wohlfühlbild kontrolliert werden. Das Wohlfühlbild soll mehrmals täglich bewusst aufgerufen werden, um die Konditionierung der körperlichen Entspannungsreaktion mit dem Wohlfühlbild zu trainieren.

4.2. Übersicht über die Bestandteile und Techniken der Heidelberger Musiktherapie (Argstatter et al. 2008)

Bau- steine	Module	Techniken	Wirkfaktoren
Counselling	Neurowissenschaftlich fundiertes Krankheitsmodell	Visuell gestützte Aufklärung über Tinnitus-Entstehung im ZNS (Vermittlung eines Krankheitsmodells)	UW: Krankheitsverständnis, Beziehungsaufbau, Förderung der Therapiemotivation
	Erstellung des Tinnitus-äquivalents	Nachbildung des individuellen Tinnitus am Sinusgenerator Umsetzung in heptatonische Tonleiter	SW: Externalisierung der Ohrgeräusche, musikalische Umsetzbarkeit
	Erfassung somatischer und psychologischer Besonderheiten	Aufklärung über HNO-Befunde Anamnese psychologischer und somatischer Komorbiditäten, Vorthérapien, Akut- und Dauermedikation	UW: außertherapeutische Faktoren abklären, um darauf eingehen zu können, Prävention unerwünschter Zwischenfälle
Resonanzübung	Grundübung „Klangteppich“	Etablierung eines deutlich wahrnehmbaren Klangteppichs am Gong	SW: Vertrauen in das eigene Hörvermögen gewinnen
	Intonation des Tinnitus	Aktive stimmliche Auseinandersetzung mit dem Tinnitus-Ton	SW: aktive Maskierung des Tinnitus-Tons
	Resonanzübung und -kontrolle	Stimulation von kraniocervikalen Resonanzräumen durch Tinnitus-Intonation auf „ng“ Kontrolle der Resonanz (Gesicht, Triggerpunkte)	SW: Durchblutungssteigerung, Korrektive Stimulation der Hörbahn über somatosensorische Innervation
Musikalisches Hörtraining	Aufmerksamkeitstraining	Nachsingen vorgegebener, unbekannter, standardisierter Tonfolgen	SW: Aufmerksamkeitssteuerung; Steigerung der Diskriminationsfähigkeit; Verbesserung von alltagsrelevanten auditiven Fertigkeiten (Richtungshören, Gespräche verfolgen)
	Neuroauditive Kortexprogrammierung	Intonationsübung fehlerhafter Intervalle im Bereich des Tinnitus	SW: Neuronale Reorganisation der Tonotopie im auditorischen Kortex; Verbesserung des Hörvermögens
Tinnitus-Landkarte	Erstellen einer zeitlichen Tinnitus-Landkarte	Zusammenstellung von Tinnitus auslösenden/verstärkenden und abschwächenden Faktoren und Situationen	UW: Außertherapeutische Faktoren identifizieren SW: Sensibilisierung für Zusammenhang zwischen Stressoren/Wohlbefinden und Tinnitus
	Auswertung der Tinnitus-Landkarte	Hierarchisierung der Tinnitus-Landkarten Situationen als Grundlage für das Desensibilisierungstraining	UW: Compliance fördern SW: Möglichkeiten der Einflussnahme auf den Tinnitus erkennen (→ Steigerung der Selbstwirksamkeit)
Entspannung / Wohlfühlbild	Körperliche Entspannung	musiktherapeutisches Entspannungstraining	SW: Körperliche Entspannung und Regulation physiologischer Prozesse
	Aktivierung von „erinnertem Wohlbefinden“	Erstellung eines Wohlfühlbildes und Training der Wohlfühlbildimagination als Auslöser (Ankerreiz) für physiologische Entspannung	SW: Konditionierung eines Ankerreizes für körperliche Entspannung und Tinnitus-Kontrolle; musikalische Integration des Tinnitus, Aufmerksamkeitslenkung
	Desensibilisierung	Einspielen des Tinnitus-Tons vom Sinusgenerator, Kontrolle der körperlichen/psychischen Reaktion des Patienten durch Wohlfühlbildimagination	SW: subliminales Training akustischer Filterfunktionen selbstwirksame Steuerung körperlicher Reaktionen auf Tinnitus Wahrnehmung
Weiterführende Übungen	Wohlfühlbild	Basistraining: dauerhafte Etablierung des Wohlfühlbildes als konditionierender Reiz für Entspannungsreaktion Anwendungstraining: gezielte Kontrolle der Tinnituswahrnehmung in „Akut-Situationen“	SW: Fortführung der konditionierten Reaktion von Wohlfühlbild – physiologische Entspannung – Tinnituskontrolle, Selbstwirksame Regulation der Tinnituswahrnehmung
	Resonanzübung	Anfänglich regelmäßiges Training, dann als dauerhaftes „Notfallmedikament“	UW: Sicherheit einer Maßnahme über die Therapiephase hinaus („Ritual“) SW: Sekundärprävention durch aktive Maskierung des Tinnitus in belastenden Situationen

Legende: **UW** = unspezifische Wirkfaktoren, **SW** = Spezifische Wirkfaktoren

4.3. Therapie-Protokolle

Es wurden zwei standardisierte Protokolle für die Musiktherapie definiert. Zum einen die sogenannte „Standard Therapie“ (ST) die einen Zeitraum von 12 Wochen umfasste (mit jeweils einer Sitzung pro Woche) und zum anderen die sogenannte „Kompakttherapie“ (CT), die eine Woche andauerte und sich aus 10 Therapie-sitzungen (jeweils 2 pro Tag) zusammensetzte. Insgesamt waren die Therapieausmaße in beiden Gruppen gleich (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Therapieaufbau: Therapieformen, Behandlungseinheiten, Dauer der Therapie und Dosis

Therapieform	Behandlungseinheiten*	Dauer	Dosis
Standard Musiktherapie (ST)	12 individualisierte Therapieeinheiten	12 Wochen, 1 Behandlung pro Woche von 50min Länge	600 Minuten Therapie
Kompakt Musiktherapie (CT)	10 individualisierte Therapieeinheiten + 2 Diskussionsrunden in der Gruppe	5 Tage, 2 Sitzungen von jeweils 50 min Länge pro Tag + 2 Gruppensitzungen a 50 min	600 Minuten Therapie

*Keine zusätzliche Tinnitus-spezifische, medizinische, akustische oder psychotherapeutische Therapie während des Behandlungszeitraumes.

4.4. Therapie-Kontrolle

Die Tinnitus Belastung wurde mit Hilfe der deutschen Version des bereits erwähnten Tinnitus-Fragebogens (Tinnitus Questionnaire = TQ) von Goebel und Hiller (1998) vor und nach der Therapie gemessen. Hauptkriterium waren der absolute TQ-Score, sowie die relative Reduktion des TQ-Scores:

$$\Delta TF_{Pre-Post} = \frac{TF_{Pre} - TF_{Post}}{TF_{Pre}} * 100\%$$

Die Patienten wurden über keinerlei Ergebnisse informiert bis die Behandlung komplett abgeschlossen war, um eine Auswirkung auf die Messungen und die fMRT zu verhindern.

IV. Ergebnisse

1. Tinnitus Charakteristika

Im Durchschnitt litten die Patienten seit $7,5 \pm 7,1$ Jahren unter chronischem Tinnitus. Sie hatten eine mittlere Hörschwäche von 40dB, beginnend ab einer Frequenz von 3000 Hz. Die mittlere Tinnitus-Frequenz lag bei 5200 ± 2800 Hz mit einem mittleren Maskierungslevel von $50 \pm 22,5$ dB. Berücksichtigt man das Hörlevel, so war die objektive Lautheit um $11,2 \pm 7,4$ dB reduziert. Es bestanden keine Gruppenunterschiede (ANOVA all $p > 0,1$).

2. "Therapie Outcome": Tinnitus Fragebogen (TQ)

Alle Patienten zeigten eine statistisch hoch signifikante Reduktion des TQ-Scores ($p < 0,0001$) unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit ($p > 0,5$). Ähnliches zeigte sich bezüglich der relativen Reduktion, die in beiden Gruppen ca. 35% betrug und keinen signifikanten Gruppenunterschied zeigte ($p > 0,5$) (siehe Abbildung 14 und Tabelle 6).

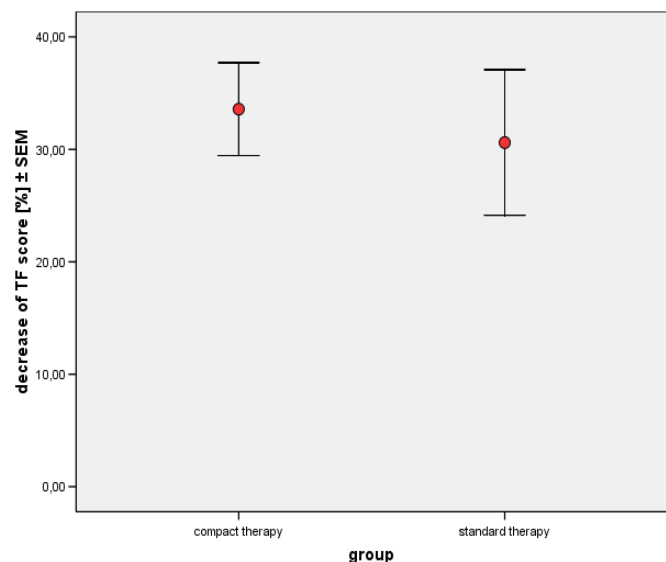


Abbildung 14: Abnahme der Tinnitusbelastung nach Therapie in Prozent

Tabelle 6: TQ-Scores: absolute Werte (vor Therapie und nach Therapie), absolute und relative Differenz des TQ-Scores in der jeweiligen Therapiegruppe

	ST	CT
TQ-Score vor der Therapie	42,8 ± 8,5	43,8 ± 9,3
TQ-Score nach der Therapie	27,0 ± 8,9	29,1 ± 9,7
Absolute Differenz	15,8 ± 5,5	14,7 ± 6,5
Relative Differenz	36,9 %	33,6 %

3. Verhaltensanalyse

3.1. Analyse der Reaktionszeiten

Bei der Untersuchung der Reaktionszeiten (RT) zwischen erster und zweiter Messung ergab sich kein Einfluss durch die Therapieform, wohl aber durch den Zeitraum zwischen den Messungen. Sowohl die Kontrollgruppe ($p < 0,05$) als auch die CT-Gruppe ($p < 0,005$) zeigten messbare RT-Unterschiede, wohingegen die ST-Gruppe ($p > 0,5$) keinen Unterschied zwischen den beiden Messungen zeigte (siehe Abbildung 15).

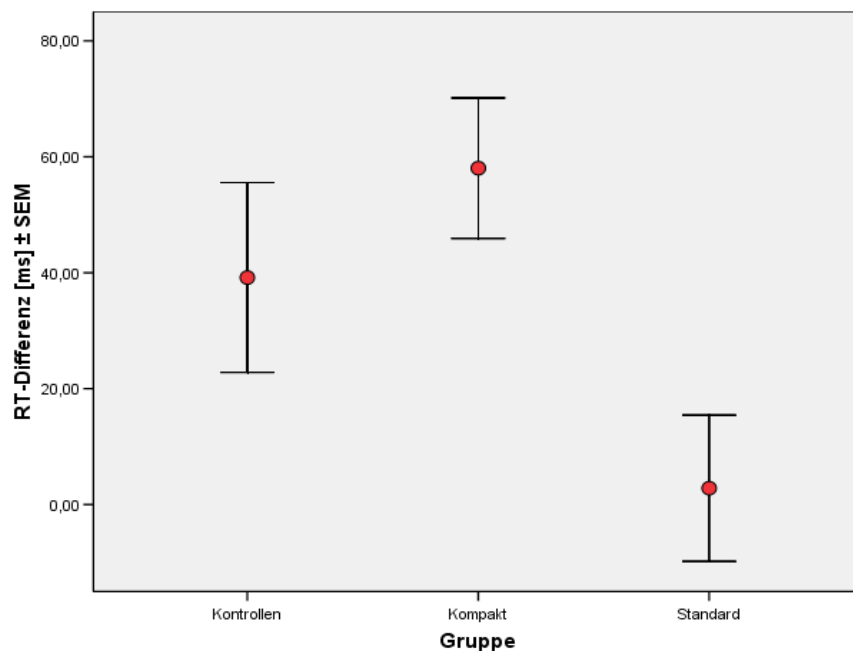


Abbildung 15: Reaktionszeit (RT): Unterschiede bezüglich der GO-Aufgabe zwischen erster und zweiter Messung. Die Messungen der Reaktionszeit erfolgten im Fall der Kontrollen sowie der CT-Gruppe im Abstand von einer Woche und im Fall der ST-Patienten im Abstand von 12 Wochen.

3.2. Analyse der Fehlerraten

Was die Analyse der Fehlerraten betrifft (siehe Abbildung 16), so konnte bei den Patienten in der Standard-Therapie (ST) sowie bei den Kontroll-Probanden kein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Messungen bezüglich der Auslass-Fehler in der Go-Kondition festgestellt werden. Bei den Patienten, die sich der Kompakttherapie (CT) unterzogen hatten, ließ sich jedoch eine signifikante Verbesserung der Auslass-Fehler-Rate nach Vollendung der Therapie ($p < 0,005$) feststellen. In der Kontrollgruppe reduzierte sich im Vergleich zu den ST-Patienten die NoGo-Fehler-Rate zwischen der ersten und der zweiten Messung ($p < 0,05$). Zwischen Kontrollgruppe und CT-Patienten waren bezüglich der NoGo-Fehler keine Unterschiede festzustellen ($p > 0,5$). Allerdings war tendenziell ein Unterschied zwischen CT und ST-Patienten messbar ($p < 0,1$).

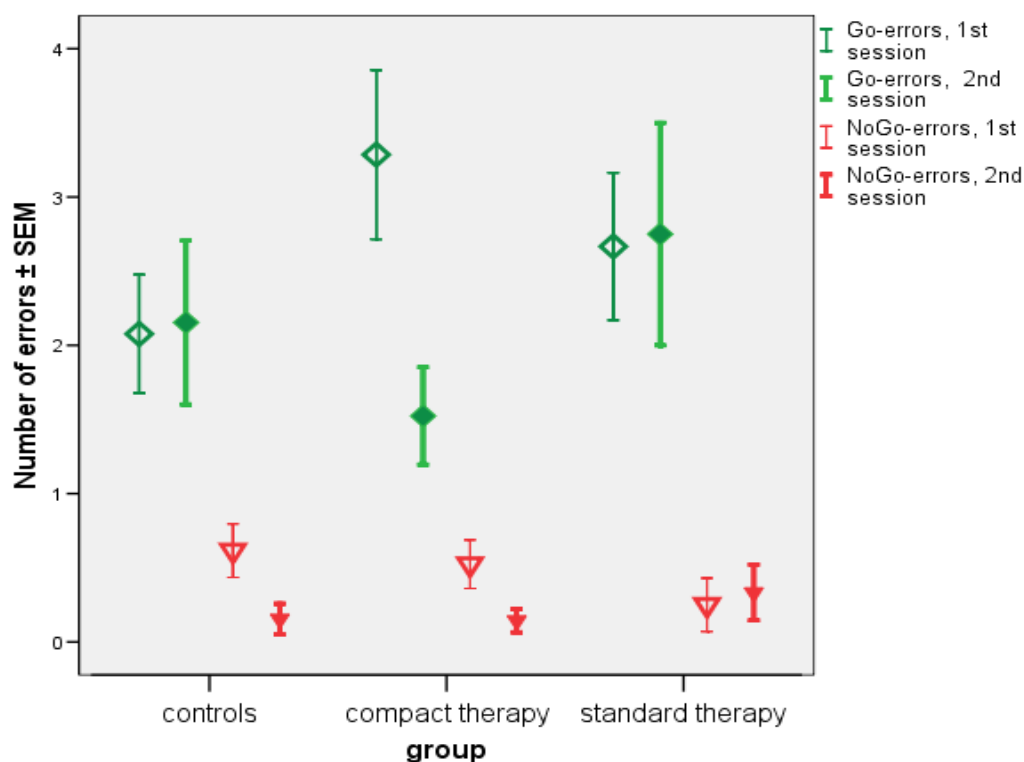


Abbildung 16: Fehlerraten: Kontrollen und Patienten in der Standard Therapiegruppe (ST) zeigten keine Veränderung in Bezug auf die Auslass-Fehler („Go“ errors). Nur Patienten, die sich der Kompakttherapie unterzogen, zeigten eine signifikante Abnahme der Auslass-Fehler-Frequenz. Veränderungen bezüglich falsch positiver Reaktionen („NoGo“ errors) waren zwischen Kontrollen und CT Patienten nicht festzustellen, jedoch zwischen Kontrollen und ST Patienten. NoGo-Fehler scheinen auch tendenziell zwischen ST und CT Patienten verschieden zu sein ($p < 0,1$).

4. Funktionelle Veränderungen bei der Verarbeitung von Tinnitustönen, induziert durch die Musik Therapie

4.1. Aktivität durch die akustischen Stimuli

4.1.1. Rauschen vs. Ruhe, n=2 x 46, Maske: GM

Obwohl die Scannergeräusche mehr als 90 dB betrug, konnte durch die zusätzliche Applikation des auditiven Stimulus „weißes Rauschen“ („ns“ white noise) eine hämodynamische Antwort gemessen werden. Die Hauptaktivierung wurde im Brodmann Areal 41 im Bereich des primären auditorischen Kortex beobachtet (siehe Abbildung 17 und Tabelle 7).

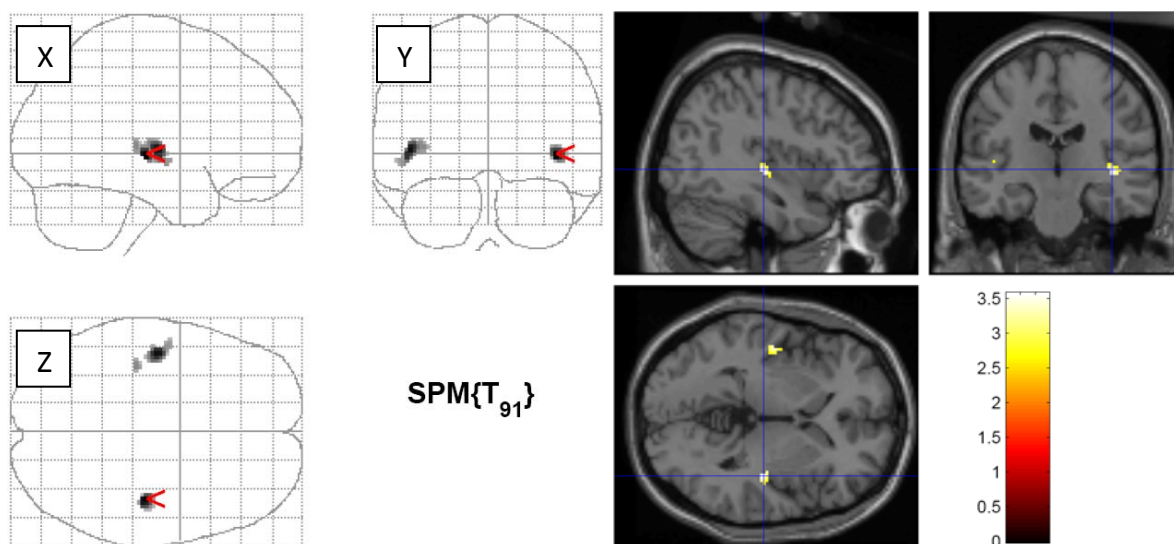


Abbildung 17: Aktivität im Bereich des primären auditorischen Kortex, hervorgerufen durch das Hören von „weißem Rauschen“, Cluster center (MNI): x=-38/y=-26/z=4

Tabelle 7: Koordinaten der Aktivitätscluster im NMI- und Talairach-Koordinatensystem mit Zuordnung des jeweiligen Brodmann-Areals. Das gefundene Areal BA41 entspricht dem primären auditorischen Kortex.

Cluster NMI-Koordinaten x, y, z	Talairach-Koordinaten x, y, z	Hirnregion	Z-Wert
40, -20, 0	39,6; -19,4; 1,0	BA 22, Gyrus temporalis superior, rechts	3,44
-46, -14, 2	-45,5; -13,5; 2,5	BA 22, Gyrus temporalis superior, links	3,35
-38, -26, 4	-37,6; -25,0; 4,9	BA 41, Gyrus temporalis transversus, links	2,81

4.1.2. Sinus vs. Ruhe

Durch die zusätzliche Applikation des auditiven Stimulus „Sinus-Ton“ konnte keine hämodynamisch messbare Antwort induziert werden. Dies galt sowohl für das Patienten-Kollektiv als auch für die Kontroll-Gruppe.

4.1.3. Aktivitätsänderung durch den Sinus-Ton im Patienten-Kollektiv nach Therapie (Kompakt + Standard: Sinus (2) > Sinus (1), n=46)

Nach vollendeter Therapie konnte im Patienten-Kollektiv (CT- + ST-Patienten) durch den auditiven Stimulus „Sinus-Ton“ (jeweils mit der individuell bestimmten Tinnitus-Frequenz) eine Aktivitätssteigerung im Bereich der linken anterioren Insula registriert werden (siehe Abbildung 18 und Tabelle 8).

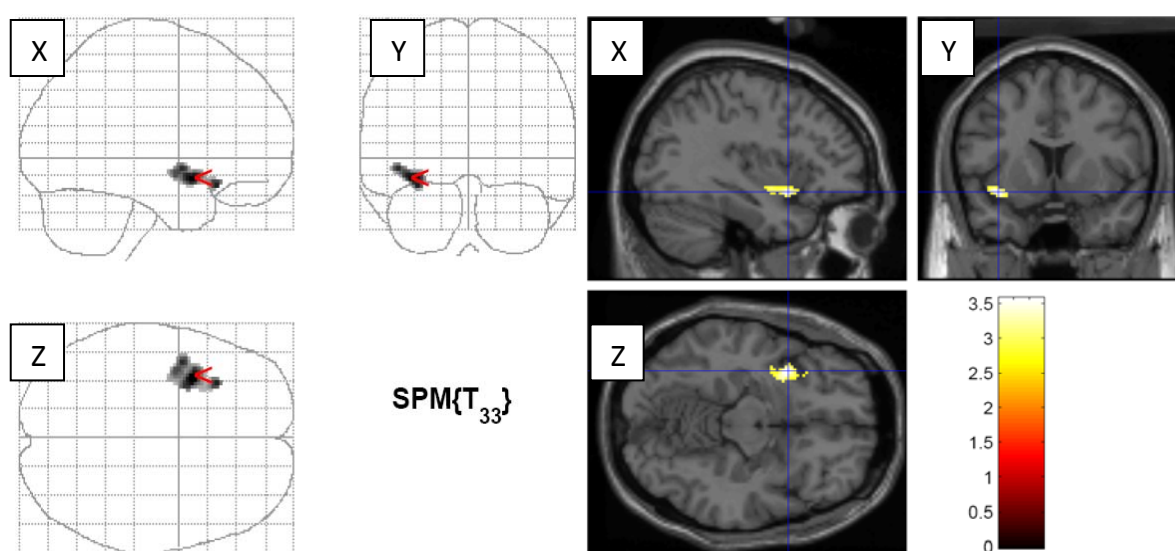


Abbildung 18: Gesteigerte Aktivität während der Wahrnehmung der eigenen Tinnitusfrequenz nach vollendeter Therapie im Bereich der linken vorderen Insula, Cluster center (MNI): -36/10/-12.

Tabelle 8: Koordinaten der Aktivitätscluster während der Wahrnehmung der eigenen Tinnitusfrequenz nach vollendeter Therapie im NMI- und Talairach-Koordinatensystem mit Zuordnung des jeweiligen Brodmann-Areals.

Cluster NMI-Koordinaten x, y, z	Talairach-Koordinaten x, y, z	Hirnregion	Z-Wert
-36, 10, -12	-35,6; 9,2; -10,6	BA 13, sublobär, linke Insula	3,25

4.1.4. Korrelation der relativen TQ-Reduktion mit dem ansteigenden Effekt des Tinnitus-Tones nach Abschluss der Therapie (Korrel TQ mit $\text{Sin}(2) > \text{Sin}(1)$, $n=32$)

Eine eindimensionale Varianz-Analyse offenbarte einen signifikanten Einfluss der relativen TQ-Reduktion auf die Abnahme der Auslass-Fehler-Frequenz nach der Therapie ($p < 0,05$). Darüber hinaus wurde die Relation des TQ-Scores vor und nach der Therapie invers mit dem ansteigenden Effekt des Tinnitus-Tones nach der Therapie korreliert. Multiple Regressionsanalysen über beide Patientenkollektive zeigten die linke und die rechte anteriore Insula als Ort für diese Ergebnisse ($p < 0,005$, uncorrected). Die Hirnregion befand sich direkt neben dem Areal, das bei der Analyse der Differenz des Sinus-Tones selbst vor und nach der Therapie entdeckt wurde. Kleine Volumen-Korrekturen mit 5mm-Radius um die Koordinaten $(-36/10/-12)$ erbrachten signifikante Voxels bei $-38/8/-19$ ($p < 0,05$, corrected). Der Korrelations-Koeffizient konnte auf $r=0,57$ mit $p < 0,005$ festgesetzt werden (siehe Tabelle 9 und Abbildung 19)

Tabelle 9: Koordinaten der Aktivitätscluster im NMI- und Talairach-Koordinatensystem mit Zuordnung des jeweiligen Brodmann-Areals nach Korrelation der relativen TQ-Reduktion mit dem ansteigenden Effekt des Tinnitus-Tones nach Abschluss der Therapie.

Cluster NMI-Koordinaten x,y,z	Talairach-Koordinaten	Hirnregion	Z-Wert
-38, 6, -10	-37,6; 5,4; -8,7	BA 13, Insula, links	2,72

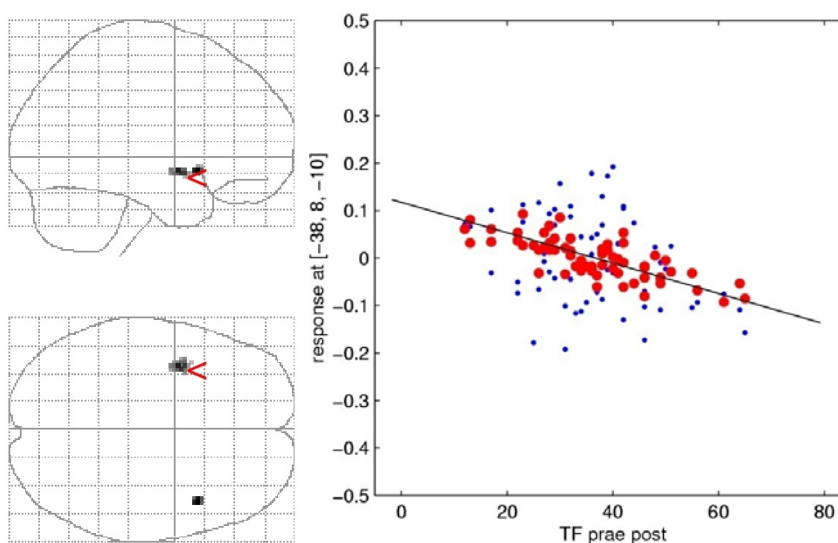


Abbildung 19: Inverse Korrelation zwischen TQ-Reduktion und Anstieg des Effektes des Tinnitus-Tones nach der Therapie. Links: Aktivität im Bereich der linken inferioren Insula. Rechts: fMRI-Daten als Scatterplot an der gegebenen Position.

4.2. Funktionelle Veränderungen im Rahmen der Go-NoGo-Aufgabe

Insgesamt lieferte die Analyse des Go-NoGo-Paradigmas eine erhöhte Aktivität im fronto-parietalen Netzwerk (siehe Abbildung 20 und Abbildung 21), sowie im Bereich des anterioren Cingulum. Um Veränderungen der Aktivität feststellen bzw. messen zu können, wurden die gewonnenen fMRT-Datensätze im Kontrast zwischen den beiden Messungen analysiert. Nach der Musiktherapie wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl in der Kompakt(CT)- als auch der Standard(ST)-Gruppe ein Anstieg der Aktivität bezüglich des Aufmerksamkeit lenkenden Stimulus „O“ festgestellt. In beiden Patientengruppen wurden Aktivitätscluster im Bereich des linken unteren Frontallappens sowie der rechten Parietalregion gefunden. Bei den CT Patienten zeigte sich zusätzlich eine erhöhte Aktivität im Bereich der oberen Temporalappen beidseits.

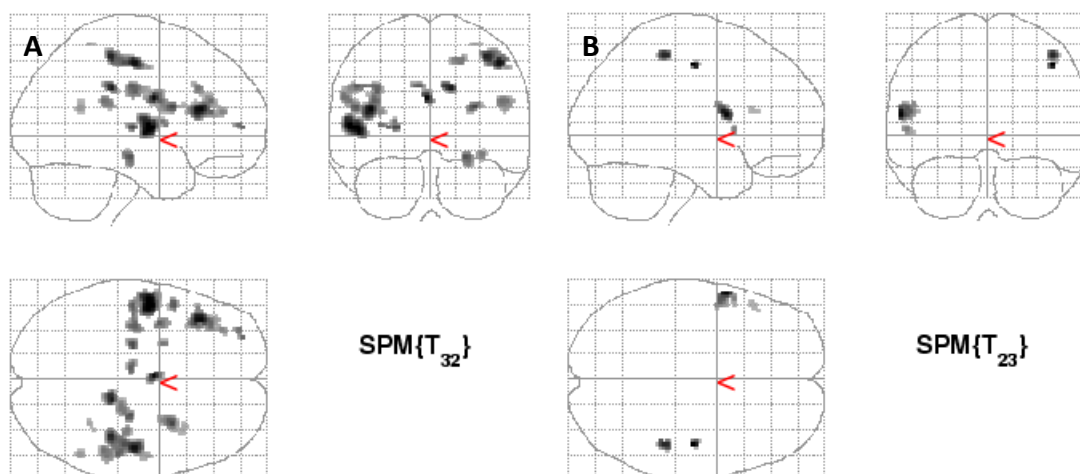


Abbildung 20: Go-NoGo: Anstieg der Aktivität im Rahmen der Go-NoGo-Aufgabe nach (A) Kompakt-Therapie und (B) Standard-Therapie im Kontrast zur Kontrollgruppe. Beide Patientengruppen zeigten eine erhöhte Aktivität in den aufmerksamsassoziierten Arealen. Vor allem das fronto-parietale Netzwerk, Areale im Bereich des inferioren Frontalgyrus und des Parietallappens wurden aktiviert.

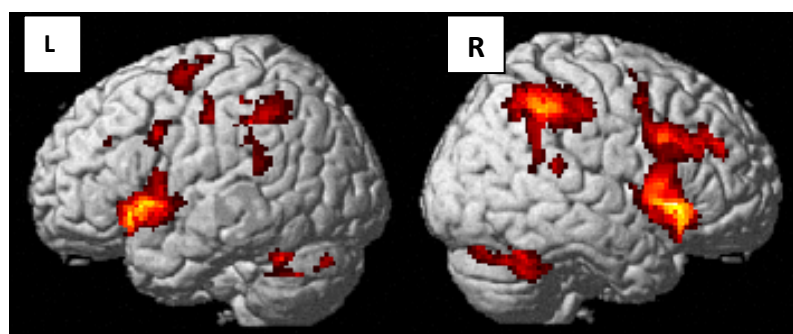


Abbildung 21: Aktivierung des fronto-parietalen Netzwerkes durch den visuellen Alarmstimulus „O“

4.2.1. Aktivitätsänderung bezüglich des „O“-Stimulus nach Therapie zwischen CT-Gruppe und den Kontrollen (Kompakt > Kontrollen: O (2) > O (1), n=21 / 13, Maske: GM)

Im Kontrast zur Kontrollgruppe kam es in der CT-Gruppe nach Therapie zu einer ausgeprägten Aktivitätssteigerung im Bereich des frontoparietalen Aufmerksamkeitsnetzwerkes. Es zeigten sich Aktivitätscluster im Bereich des linken unteren Frontallappens, der rechten Parietalregion sowie im Bereich der oberen Temporallappen beidseits (siehe Abbildung 22 und Tabelle 10).

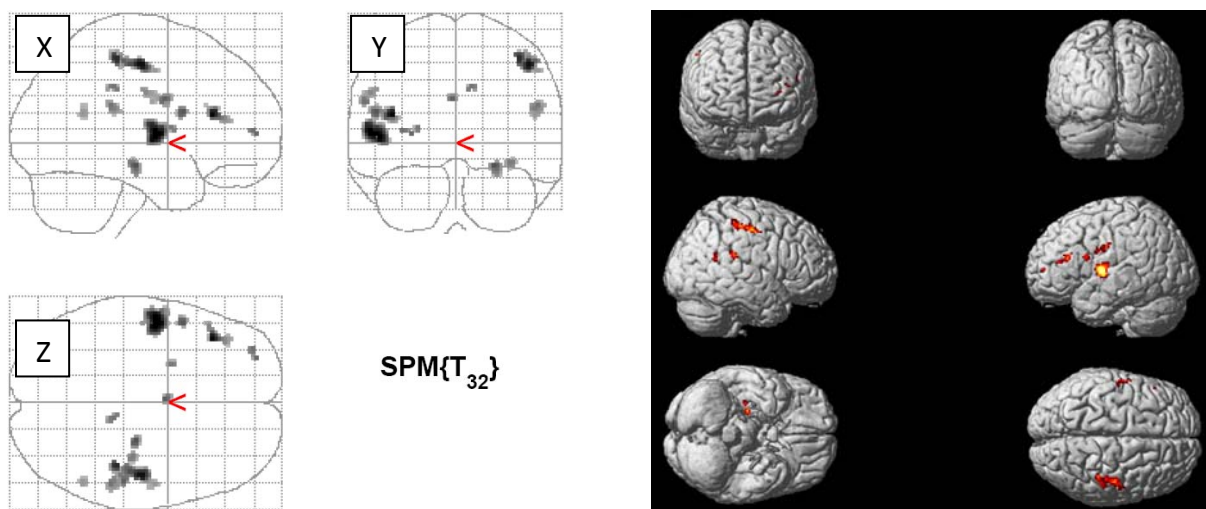


Abbildung 22: Anstieg der Aktivität im Rahmen der Go-NoGo-Aufgabe nach Kompakt-Therapie im Kontrast zur Kontrollgruppe.

Tabelle 10: Koordinaten der Aktivitätscluster im Rahmen der Go-NoGo-Aufgabe nach Kompakt-Therapie im NMI- und Talairach-Koordinatensystem mit Zuordnung des jeweiligen Brodmann-Areals.

Cluster NMI-Koordinaten x, y, z	Talairach-Koordinaten x, y, z	Hirnregion	Z-Wert
-54, -8, 6	-53,5; -7,5; 5,9	BA 22, Gyrus temporalis superior, links	3,96
-40, 28, 28	-39,6; 28,4; 24,4	BA 46, Gyrus frontalis medius, links	3,89
46, -18, 50	45,5; -15,1; 46,8	BA4, Gyrus precentralis, rechts	3,87
24, -20, -14	23,8; -20; -10,8	BA28, limbisches System, parahippocampal, rechts	3,56
-50, 10, 20	-49,5; 10,6; 17,9	BA 44, Gyrus frontalis inferior, links	3,56
-2, -2, 28	-2,0; -0,6; 25,8	BA24, limbisches Sytem, Gyrus cinguli (ACC)	3,51
-28, 56, 6	-27,7; 54,5; 2,8	BA 10, Gyrus frontalis superior, links	3,47
-58, -4, 26	-57,4; -2,7; 24,1	BA 4, Gyrus precentralis, links	3,43
10, -34, 36	9,9; -31,3; 34,7	BA 31, limbisches System, Gyrus cinguli, rechts	3,43
52, -36, 24	51,5; -33,8; 23,8	BA 40, Lobulus parietalis inferior, rechts	3,42
-24, 2, 10	-23,8; 2,4; 9,1	Putamen, links	3,40
34, -22, -12	33,7; -21,8; -9,0	Hippocampus, rechts	3,39
50, -54, 18	49,5; -51,5; 19,2	BA 22, Gyrus temporalis superior, rechts	3,26

4.2.2. Aktivitätsänderung bezüglich des „O“-Stimulus nach Therapie zwischen ST-Gruppe und den Kontrollen (Standard > Kontrollen: O(2) > O(1), n=12/13)

In der ST-Gruppe kam es zu einer wesentlich geringeren Aktivitätssteigerung nach der Therapie. Es konnten nur im Bereich des linken unteren Frontallappens und der rechten Parietalregion Aktivitätscluster gefunden werden (siehe Abbildung 23 und Tabelle 11).

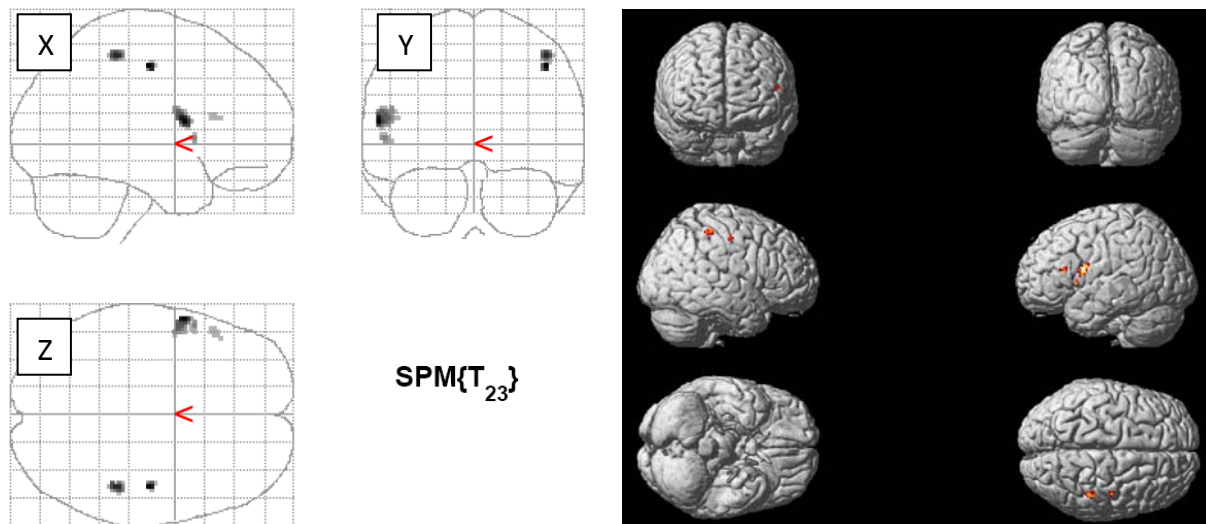


Abbildung 23: Anstieg der Aktivität im Rahmen der Go-NoGo-Aufgabe nach Standard-Therapie im Kontrast zur Kontrollgruppe.

Tabelle 11: Koordinaten der Aktivitätscluster im Rahmen der Go-NoGo-Aufgabe nach Standard-Therapie im NMI- und Talairach-Koordinatensystem mit Zuordnung des jeweiligen Brodmann-Areals.

Cluster NMI-Koordinaten x, y, z	Talairach-Koordinaten x, y, z	Hirnregion	Z-Wert
44, -16, 48	43,6; -13,3; 44,9	BA 4, Gyrus postcentralis, rechts	3,93
-58, 6, 14	-57,4; 6,5; 12,6	BA 44, Gyrus precentralis, links	3,79
44, -36, 54	43,6; -32,4; 51,4	BA 40, Parietallappen, rechts	3,66
-54, 12, 4	-53,5; 11,8; 3,1	BA 44, Gyrus precentralis, links	3,32
-52, 24, 18	-51,5; 24,1; 15,4	BA 45, Gyrus frontalis inferior, links	3,15

4.2.3. Aktivitätsänderung bezüglich des „O“-Stimulus nach Therapie (ST- und CT-Gruppe) und den Kontrollen (Kompakt + Standard > Kontrollen: O (2) > O (1), n=33 / 13, Maske: GM)

In der Patienten-Gruppe (CT- und ST-Gruppe) wurde im Vergleich zur Kontroll-Gruppe nach Abschluss der Therapie eine erhöhte Aktivierung im fronto-parietalen Netzwerk sowie im Bereich des anterioren Cingulum (ACC engl.: anterior cingulate cortex) beobachtet (siehe Abbildung 24, Abbildung 25 und Tabelle 12).

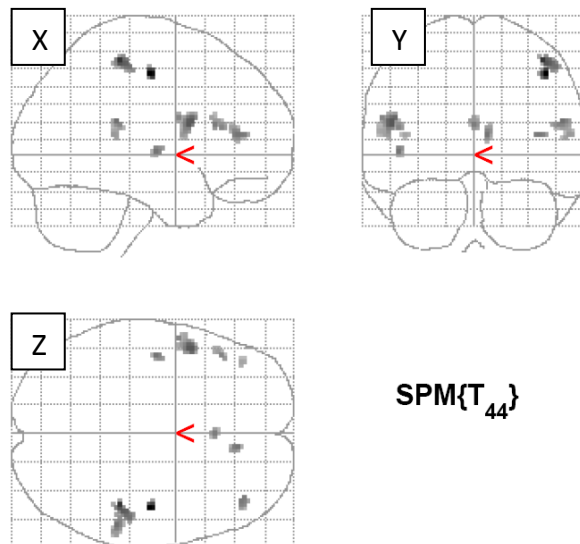


Abbildung 24:

Anstieg der Aktivität im Rahmen der Go-NoGo-Aufgabe nach Musik-Therapie (unabhängig ob Kompakt- oder Standard-Gruppe) im Kontrast zur Kontrollgruppe.

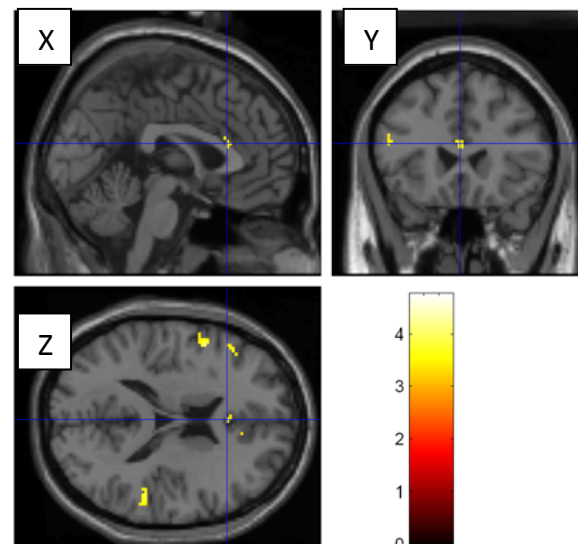


Abbildung 25:

Erhöhte Aktivität bei den Patienten nach der Therapie im Bereich des ACC als Teil des Frontoparietalen-Aufmerksamkeits-Netzwerkes. NMI-Cluster: x=0, y=24, z=18

Tabelle 12: Koordinaten der Aktivitätscluster im Rahmen der Go-NoGo-Aufgabe nach Musik-Therapie (unabhängig davon, ob Kompakt- oder Standard-Gruppe) im NMI- und Talairach-Koordinatensystem mit Zuordnung des jeweiligen Brodmann-Areals.

Cluster NMI-Koordinaten x,y,z	Talairach-Koordinaten x, y, z	Hirnregion	Z-Wert
44, -16, 48	43,6; -13,3; 44,9	BA 4, Gyrus precentralis, rechts	4,23
42, -34, 56	41,6; -30,4; 53,1	BA 40, Gyrus postcentralis rechts	3,91
-50, 10, 20	-49,5; 10,6; 17,9	BA 44, Gyrus frontalis inferior, links	3,69
54, -36, 20	53,5; -34,0; 20,1	BA 13, sublobär, Insula, rechts	3,55
8, 38, 12	7,9; 37,4; 9,2	BA24/32, limbisches System, anteriores Cingulum, rechts	3,53
-46, -12, 2	-45,5; -11,5; 2,4	BA 13, Insula, links	3,52
40, 40, 12	39,6; 39,3; 9,1	BA 10/46, Gyrus frontalis medius, rechts	3,51
0, 24, 18	0,0; 24,1 15,4	BA24, limbisches System, anteriores Cingulum (ACC), links	3,48
-46, 28, 16	-45,5; 27,9; 13,3	BA 45/46, Gyrus frontalis inferior links	3,42
-42, 40, 12	-41,6; 39,3; 9,1	BA 46, Gyrus frontalis inferior, links	3,22

V. Diskussion

1. Evaluation des Tinnitus Fragebogens

Die Tinnitus-Pathologie nahm, unabhängig davon ob das ST- oder CT-Therapieschema angewandt wurde, im Verlauf der Musiktherapie ab, wodurch die Wirksamkeit dieser Therapieform nochmals bestätigt werden konnte. Im Vergleich zu international etablierten Behandlungsformen beträgt die Effektgröße „d“¹ (Cohen 1988) des Heidelberger Musiktherapie-Konzeptes einen Wert von $d'=1,65$. Dies deckt sich auch mit den Erkenntnissen aus der Pilotstudie zur Wirksamkeit des Heidelberger Modells von Argstatter et al. (2007b). Auch dort wurde eine ähnlich hohe Effektgröße von $d'=1,73$ festgestellt (siehe Abbildung 2, S.26). Durch unsere Studie konnten also die Ergebnisse dieser Pilotstudie, was die Reduktion der Tinnitusbelastung anbelangt, weiter untermauert werden.

2. Verhaltensanalyse

Die Beurteilung der Fehlerraten resultierte aus einem komplexen Muster von Therapieeffekten. Insgesamt wurde die Anzahl der Auslass-Fehler bezüglich der Go-Kondition, also wie oft der Patient im richtigen Moment nicht gedrückt hat, dazu genutzt den Mangel an Aufmerksamkeit bei einer bestimmten Aufgabe (bzw. die Fähigkeit sich auf die gestellte Aufgabe konzentrieren zu können) abzuschätzen. Die Auslass-Fehler können also als Indikator für die Aufmerksamkeit betrachtet werden, während der falsche Alarm in der NoGo-Kondition als ein Art Überreaktion, als Zeichen für impulsives Verhalten gedeutet werden kann (Schulz et al. 2004). Veränderungen bei den „Falsche-Alarm-Fehlern“ sind höchstwahrscheinlich vom Wiederholungsintervall zwischen beiden Sitzungen abhängig und zeigen keinerlei Unterschied zwischen Kontrollgruppe und CT-Gruppe. Auch zwischen Kontrollgruppe und ST-Gruppe sowie zwischen CT- und ST-Gruppe ist nur ein leichter Unterschied festzustellen. Dies könnte auf einen Lerneffekt schließen lassen, der sowohl bei den Kontrollen als auch bei den CT-Patienten auf Grund des kurzen Messzeitraumes von einer Woche zum

Einteilung der Effektgröße d' nach Cohen:

0.20-0.50: kleiner Effekt, 0.50-0.80: mittlerer Effekt, 0.80-1.10: großer Effekt, >1.10: sehr großer Effekt

Tragen kommt. Diese Vermutung lässt sich auch anhand der gemessenen Unterschiede in der Reaktionszeit nachvollziehen, die in der CT- und Kontroll-Gruppe auftraten, jedoch nicht im ST-Kollektiv.

Was die Auslass-Fehler betrifft, so konnte eine signifikante Abnahme im CT-Kollektiv festgestellt werden. Diese Veränderungen im Verhalten deuten auf einen höheren Level der Aktivierung in Hinsicht auf die durchzuführende Aufgabe hin. So führte die Musiktherapie also höchstwahrscheinlich zu einem Anstieg der Aufmerksamkeit in Verbindung mit kognitiven Aufgaben bzw. zu einer verminderten Aufmerksamkeit bezüglich des bestehenden Tinnitus-Tones. Entsprechend der Ergebnisse aus diversen Studien, die zeigen, dass der Tinnituston die kognitive Aufmerksamkeit auf sich zieht (Andersson et al. 2000a; Andersson et al. 2003; Andersson et al. 2002; Eccleston 1995; Gatehouse 1991; Hallam et al. 2004; Jacobson et al. 1996; McKenna et al. 1996; Stroop 1935; Wilson et al. 1991; Zenner and Zalaman 2004), kommt es also im Rahmen der Musiktherapie zu einer „Neuverteilung der kognitiven Ressourcen“ und damit zu einer erhöhten Leistungsfähigkeit der Patienten.

Andererseits konnten bei den ST Patienten keinerlei signifikante Veränderungen zwischen den Sitzungen festgestellt werden, weder bei den Auslass-Fehlern noch bei den NoGo-Fehlern. Dies könnte an dem langen Zeitraum von 12 Wochen zwischen den beiden Messungen gelegen haben.

3. Aktivitätsänderungen in den jeweiligen Hirnarealen

3.1. Keine Veränderung der Aktivierung im Bereich des primären und sekundären auditorischen Kortex

Anders als zunächst erwartet, zeigten sich keinerlei Veränderungen bezüglich der Aktivierung im primären und sekundären auditorischen Kortex. Dies deckt sich mit der Annahme von Jastreboff et al. (1994), nach der das auditorische System in der Tinnitusverarbeitung nur eine sekundäre Rolle spielt und vielmehr andere mit dem auditorischen System vernetzte Areale dominant in der Tinnitusverarbeitung sind. Dies würde auch die Aktivierung von übergeordneten Hirnarealen, wie dem frontoparietalen Aufmerksamkeitsnetzwerk und Teilen des limbischen Systems (Insula), die im Rahmen dieser Studie beobachtet wurden, erklären. Vielleicht ist dies auch der Grund dafür, dass Therapieformen, die eher peripher, wie zum Beispiel die Durchtrennung des N. acusticus (Baguley et al. 2005) oder die transkranielle Magnetstimulation des auditorischen Kortex (Fregnia and Marcondes 2006), angreifen, keine beziehungsweise nur eine vorübergehende Wirkung zeigen. Hier wäre eine Untersuchung der Wirkung von transkranieller Magnetstimulation im Bereich der Insula interessant.

3.2. Anstieg der Aktivität im fronto-parietalen Aufmerksamkeitsnetzwerk durch die Musiktherapie

Es zeigten sich vermehrte Aktivierungen durch Aufgaben, die eine erhöhte Aufmerksamkeit erfordern, in Hirnarealen, die dafür bekannt sind an der Aufmerksamkeitsverarbeitung beteiligt zu sein (Hopfinger et al. 2000). Dies unterstützt die bereits erwähnte Hypothese, dass die Tinnitus-Wahrnehmung durch andere Hirnareale als den auditorischen Kortex generiert bzw. verarbeitet wird. Nach der Musiktherapie zeigten beide Patientengruppen einen Anstieg der Aktivität im Bereich des posterioren Teils des linken inferioren Frontalgyrus und im Bereich des rechten Parietallappens. Diese Areale korrespondieren mit dem sogenannten frontoparietalen Aufmerksamkeitsnetzwerk (Rushworth et al. 2001). Dies deutet auf eine Steigerung der Fähigkeit hin, die Aufmerksamkeit auf die visuelle Go-NoGo-Aufgabe lenken zu können (Casey et

al. 2000) und damit eine verminderte Ablenkung durch den internen Tinnitus-Ton zu erreichen.

Dies würde also bedeuten, dass der Tinnitus-Ton im Prinzip kognitiv neu bewertet worden ist und unbewusst an Aufmerksamkeit verloren hat, wodurch „Aufmerksamkeitsressourcen“ für andere Aufgaben frei werden.

Diese Veränderungen können auf die spezifischen therapeutischen Interventionen zurückgeführt werden. Hier sind vor allem das “neuroauditive cortex programming” und “tinnitus reconditioning” zu nennen. Diese Verfahren zielen darauf ab, es dem Patienten zu ermöglichen, den Tinnitus mit eigenen Möglichkeiten auszublenden und die Aufmerksamkeit auf relevante Aufgaben zu lenken.

Entsprechend des signifikanten Abfalls der Auslass-Fehler (Go-Error) in der CT-Gruppe, wurde in dieser Gruppe im Vergleich zur ST-Gruppe auch ein höheres Aktivitätsmuster in den Arealen gefunden, welche für die Aufmerksamkeit zuständig sind. Es kam nicht nur im fronto-parietalen Netzwerk, sondern auch in superioren temporalen Arealen, wie schon von Hopfinger et al. (2000) beschrieben, zu einer erhöhten neuronalen Aktivität. Außerdem zeigte sich eine Aktivitätssteigerung im Bereich des anterioren Cingulum (ACC), das eine funktionelle Verbindung zum linken auditorischen Kortex aufweist und an der Aufmerksamkeitsmodulation beteiligt ist (Crottaz-Herbette and Menon 2006).

In einer Studie von Paquette et al. (2003) wurde die Wirkung von kognitiver Verhaltenstherapie bei Spinnenphobie auf das Gehirn untersucht. Auch hier zeigten die Ergebnisse, dass durch gezielte kognitive Neubewertung eines aversiven Stimulus (in diesem Fall der Spinne) eine funktionelle Veränderung zu erreichen ist. Hier kam es ebenfalls zu Aktivitätsänderungen im Bereich des präfrontalen Kortex sowie im Bereich des Hippocampus/Parahippocampus.

3.3. Veränderungen der Insula-Aktivität durch die Musik-Therapie

Die subjektive Abnahme des Tinnitus-Leidensdruckes und die damit verminderte innere Tinnitus-Wahrnehmung sollten sich auf Wahrnehmung von extern zugeführten Geräuschen im Frequenzbereich des Tinnitus auswirken. Im Gegensatz zu der eigentlichen Annahme, wurde kein BOLD-Signal im Bereich der primären Hörbahn und des auditorischen Kortex registriert. Vielmehr zeigte sich, im Gegensatz zur Kontroll-Gruppe, eine Zunahme der Aktivität in der linken anterioren inferioren Insula (siehe Abbildung 26) in Bezug auf den Tinnitus-Sinus-Ton in den Patienten Gruppen nach der Therapie. Dieser Aktivierungseffekt lässt sich wie folgt erklären:

Der von außen zugeführte individuelle Tinnitus-Ton simulierte den Anstieg der Tinnituswirkung auf einem definierten Level (Melcher et al. 2000; Mirz et al. 1999). Durch die Musiktherapie und die damit verbundene kognitive Neubewertung des Tinnitus-Reizes kommt es nun zu einer verminderten Tinnitusbelastung und damit zu einer verminderten Aktivierung im Bereich der Insula. Der Effekt der relativ angestiegenen Insula-Aktivität nach der Therapie wird also durch den wachsenden Unterschied zwischen der verminderten Insula-Aktivität und der daraus resultierenden erhöhten Aktivität bei externer Applikation des Tinnitus-Tones verursacht. Höchstwahrscheinlich ist diese Aktivität in der linken agranulären anterioren Insula lokalisiert (Wager and Barrett 2004).

Die von Wager und Barrett (2004) erhobenen Daten lassen auf eine Beteiligung der agranulären Insula am Erleben von Emotionen schließen, dem Prozess Emotionen zu verursachen und zu fühlen, und vielleicht damit verbundene Motivationen zu erfahren, vielmehr als einfach den emotionalen Stimulus wahrzunehmen. Insbesondere die linke agranuläre Insula war an der Verarbeitung von emotionalen Informationen aus auditiven Erfahrungen beteiligt.

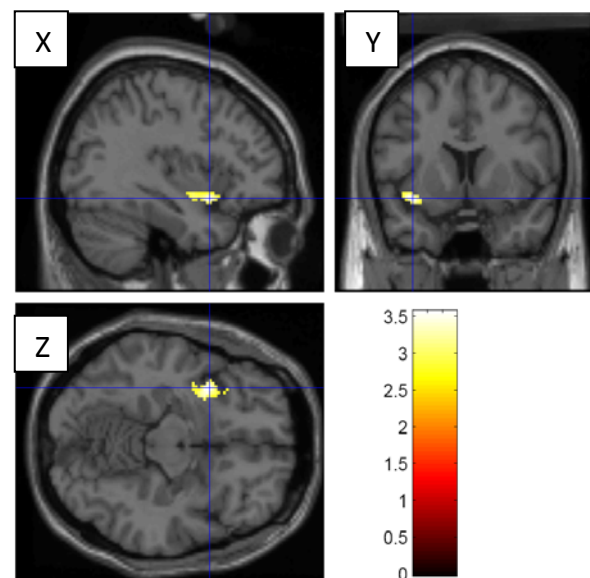


Abbildung 26:

Gesteigerte Aktivität während der Wahrnehmung der eigenen Tinnitusfrequenz nach vollendeter Therapie im Bereich der linken vorderen Insula nach der Musiktherapie, Cluster center (MNI): -36/10/-12.

Folgt man also dieser Argumentation, so zeigen unsere Ergebnisse eine gesteigerte Fähigkeit zur emotionalen Verarbeitung des Tinnitus-Tons, die im Bereich der linken agranulären Insula verankert ist, vielmehr als eine Verstärkung der Sinus-Ton-Wahrnehmung selbst. Somit kommt es also zu einer Veränderung des emotionalen Zustandes durch die Musiktherapie, da diese Subregion der linken Insula nach der Therapie besser auf den Tinnitus-Ton reagieren konnte als vorher. Diese Beziehung korrelierte reziprok linear mit der Abnahme des TQ-Scores.

Die Hirnregion im Bereich der Insula kann höchstwahrscheinlich als Ziel- bzw. Schlüsselregion für den Therapieerfolg angesehen werden und spiegelt die negative emotionale Bindung zum Tinnitus-Ton wieder (Büchel et al. 1999; Büchel et al. 1998). Die emotionale Komponente der Tinnitus-Verstärkung (Tinnitus-Enhancement) wurde von De Ridder et al. (2006a) aufgezeigt. Fokale Anästhesie der Amygdala, als Teil des limbischen Systems, führte zu einer Tinnitus-Reduktion von bis zu 70% für einige Minuten. Dieser Effekt war jedoch auf „Pure-Tone“-Tinnitus (tonaler Tinnitus) beschränkt, während „white noise“-Tinnitus (Rausch-Tinnitus) nicht durch eine Deaktivierung der Amygdala unterdrückt werden konnte (De Ridder et al. 2006b). Ergebnisse von Damasio et al. (2000) ergaben Hinweise auf eine Insula-Aktivierung beim Empfinden/Fühlen von selbstinduzierten negativen Emotionen, die eine Aktivierung der Insula, aber keine oder nur eine geringe Aktivierung der Amygdala zur Folge hatten. Das Areal, das durch Traurigkeit aktiviert wurde, ist identisch mit dem, das hier durch die Musiktherapie moduliert wurde. Damit würde eine Änderung der linken Insula-Aktivität auch eine zentrale Rolle im Prozess der emotionalen Dekompensation bei chronischen Tinnitus spielen. Auch in einer aktuellen Arbeit von Bischoff-Grethe et al. (2009), in der der Effekt von positivem und negativem Feedback auf assoziatives Lernen untersucht wurde, spielte die Insula bei der Verarbeitung von negativen Stimuli eine entscheidende Rolle. Neben der Insula scheinen aber auch andere Teile des limbischen Systems eine zentrale Rolle bei der Tinnitus-Verarbeitung zu spielen. So konnten Leaver et al. (2011) in einer Fallstudie Aktivitätssteigerungen sowohl im Bereich des limbischen als auch im Bereich des präfrontalen Aufmerksamkeitsnetzwerkes feststellen. Im Bereich des limbischen System fanden Leaver et al. (2011) vor allem eine erhöhte funktionelle Aktivität im Bereich des Nucleus Accumbens bei Tinnituspatienten, denen ein Tinnituston entsprechend der jeweiligen eigenen Tinnitusfrequenz dargeboten wurde. Auch Leaver et al. sind der Ansicht, dass das limbische System eine zentrale Rolle bei der

Entstehung und Verarbeitung des Tinnitus-Tons spielt. Anders als in unserer Studie fanden sie jedoch zusätzliche Aktivitätssteigerungen im Bereich des primären und sekundären auditorischen Kortex.

Insgesamt ließe sich also sagen, dass es im Bereich des frontoparietalen Aufmerksamkeitsnetzwerkes sowie im Bereich der Insula, als Teil des limbischen Systems, im Rahmen der Musiktherapie zu funktionellen Veränderungen gekommen ist, die auf einer Neubewertung des subjektiv empfundenen Tinnitus-Tones basieren. Dass auch andere Strukturen des limbischen Systems sowie Teile des primären und sekundären auditorischen Kortex ebenfalls an der Tinnitusverarbeitung beteiligt sind, scheint auf Grund der komplexen neuronalen Verbindungen zwischen diesen Hirnregionen sehr wahrscheinlich.

3.4. Erklärungsmodell für die Veränderungen der Hirnaktivität

Diese Arbeit basiert in erster Linie auf der funktionellen Analyse der gemessenen Datensätze. Zusätzlich ergab die nachträglich durchgeführte strukturelle Analyse der Datensätze, die nach Abschluss dieser Arbeit durch Herrn Dr. Krick erfolgte, einige interessante Sachverhalte, die hier nicht unerwähnt bleiben sollen, da sie die Ergebnisse aus dem fMRT-Experiment zusätzlich unterstützen.

Im Rahmen der strukturellen Analyse konnte eine signifikante Vermehrung der grauen Substanz im orbito-frontalen Aufmerksamkeitsnetzwerk nach Abschluss der Musiktherapie gemessen werden (siehe Abbildung 27). Diese Zunahme an Hirnsubstanz nach Abschluss der Therapie passt wiederum zu den Beobachtungen von Blood et al. (1999), die eine durch aversive Stimuli verursachte verminderte Aktivität in orbitofrontalen Arealen feststellten, sowie zu den Ergebnissen von Muhlau et al.

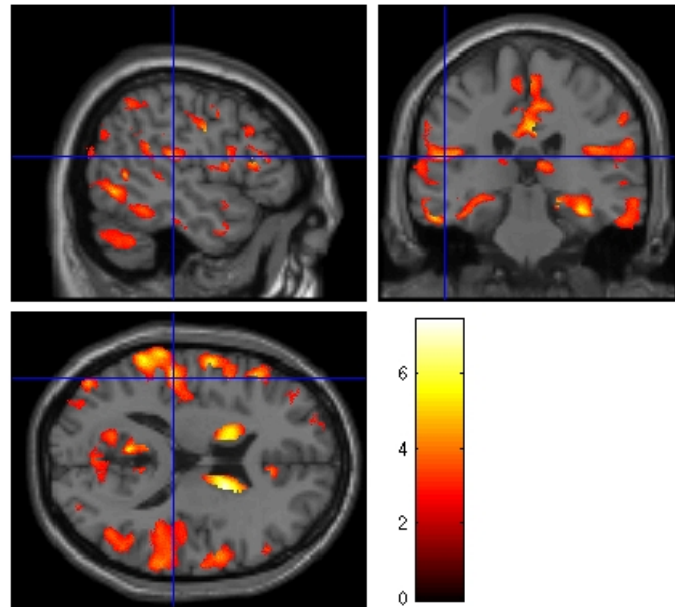


Abbildung 27: Zunahme an grauer Hirnsubstanz bei den Patienten nach Abschluss der Musiktherapie (nachträglich berechnet durch Herrn Dr. Krick)

(2006), die einen negativen strukturellen Effekt von chronischem Tinnitus auf diese Regionen beschreiben. Auch in der bereits erwähnten Fallstudie von Leaver et al. (2011) wurden bei den Tinnituspatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe strukturelle Veränderungen im Bereich des präfrontalen Aufmerksamkeitsnetzwerkes (insbesondere im Bereich des ventromedialen präfrontalen Kortex) beobachtet.

Auch im Bereich des ACC konnten wir strukturelle Veränderungen der grauen Substanz feststellen. Hier scheint die im Rahmen der Therapie abnehmende Tinnitusbelastung und die damit verbundene Aufmerksamkeitsveränderung ebenso eine zentrale Rolle zu spielen. Im Bereich der Amygdala und der parahippocampalen Areale als auch im Bereich der linken anterioren Insula konnte ebenfalls ein signifikanter Anstieg der grauen Substanz festgestellt werden.

Dass strukturelle Veränderungen der Hirnsubstanz in relativ kurzer Zeit auftreten können, zeigen die Untersuchungen von Driemeyer et al. (2008). Hier wurden

Probanden untersucht, die Jonglieren lernten. Es zeigte sich bereits nach einer Woche eine signifikante und zugleich auch die größte Veränderung der grauen Substanz. Strukturelle Veränderungen am Gehirn lassen sich also, laut der erwähnten Studien, unter anderem auf negative Stimuli oder intensive Lernprozesse zurückführen.

Betrachtet man den Tinnitus-Ton nun als Negativ-Stimulus und den Verarbeitungsprozess während der Musiktherapie als Lernprozess, so scheint es vor dem Hintergrund der aktuellen Forschungslage als wahrscheinlich, dass es im Rahmen der Heidelberger Musiktherapie zu strukturellen Veränderungen der Hirnsubstanz kommt.

Dies wird zusätzlich durch eine aktuelle Studie von de Lange et al. (2008) untermauert. Hier wurde die Wirkung von kognitiver Verhaltenstherapie auf Patienten mit chronischem Erschöpfungssyndrom (CFS – chronic fatigue syndrome) untersucht.

Nach der Therapie, die über einen Zeitraum von sechs bis neun Monaten erfolgte, zeigte sich eine deutliche Zunahme der grauen Substanz im Bereich des lateralen präfrontalen Kortex als Teil des Aufmerksamkeitsnetzwerkes. Dementsprechend zeigte sich, dass die Patienten nach Abschluss der Therapie auch kognitiv leistungsfähiger waren als vor Therapiebeginn.

Die Heidelberger Musiktherapie ist vom Prinzip her ähnlich der von de Lange et al. (2008) angewandten Verhaltenstherapie. Im Rahmen des Heidelberger Therapie-Konzeptes wird chronischer Tinnitus, wie bereits erwähnt, als ein Top-Down-Prozess angesehen (Weisz et al. 2004). Demnach kann durch kognitive und emotionale Umstrukturierung sowie Wahrnehmungs- und Einstellungsänderungen eine Symptomlinderung bzw. Symptomauflösung erreicht werden. Die im Rahmen der nachträglichen strukturellen Analyse festgestellten Veränderungen der grauen Substanz, insbesondere im Bereich des fronto-parietalen Aufmerksamkeitsnetzwerkes (siehe Abbildung 27), könnten also in Bezug auf Lange et al. (2008) durch die im Rahmen der Therapie erfolgten Lernprozesse erklärt werden. Dabei kommt es durch Veränderungen der affektiven Wahrnehmung und schlussendlich diskriminativen Hörverarbeitung zu einem messbaren morphologischen Umbau in der grauen Substanz, was wiederum die Zunahme der funktionell gemessenen Hirnaktivität erklären würde. Insgesamt wird durch die Heidelberger Musiktherapie eine verbesserte Habituation an den individuellen Tinnitus-Ton erreicht. Nach erfolgter Therapie wird der Tinnitus-

ton als subjektiv leiser empfunden, was sich in der signifikanten Reduktion des TQ-Scores widerspiegelt (siehe Tabelle 6).

Mit der verminderten Tinnitus-Intensität "sinkt" die ursprüngliche Belastung und die frei werdenden Ressourcen bewirken eine verbesserte Aufmerksamkeitssteuerung. Dies führt zu einer höheren kognitiven Leistungsfähigkeit, was durch die sinkende Fehlerrate in der Kompakt-Gruppe im Rahmen der Go-NoGo-Aufgabe untermauert wird.

Ob nun die gemessene Zunahme der grauen Substanz als Ursache für die gemessene vermehrte funktionelle Hirnaktivität angesehen werden kann, oder ob die vermehrte Hirnaktivität die Zunahme der Hirnsubstanz verursacht, bleibt jedoch ungewiss. Wahrscheinlich ist hier von einem synergistischen Prozess auszugehen.

Nun ist es fraglich, warum eine relative „weiche“ Therapieform, wie die Musiktherapie derartig signifikante Veränderungen am Gehirn verursacht.

Der Grund für die ausgeprägte Effizienz des musiktherapeutischen Konzeptes könnte die Integration von verschiedenen, sehr spezifischen Techniken sein, um den Tinnitus nicht nur durch ein besseres „Tinnitus-Management“ sondern auch durch die Behandlung der zugrundeliegenden neuropsychologischen Defizite zu lindern. Akustische Stimuli sind gängige therapeutische Mittel im Bereich des Tinnitus-Managements. Bisher wurde im Rahmen der „Masker/Noiser“ Therapie weitestgehend unspezifisches Breitband-Rauschen eingesetzt, welches zwar unspezifische neuronale Antworten hervorrufen kann, aber als ineffizient eingestuft wurde (Hiller and Haerkötter 2005). Durch die musiktherapeutischen Techniken des „Resonanz Trainings“ und des „Aufmerksamkeits-Trainings“ ergeben sich aktive Werkzeuge für die Tinnitusmaskierung und neuronale Reorganisation. Auf einem subjektiven Level gaben die Patienten eine deutliche Reduktion der Tinnitusbelastung (siehe Tabelle 6) an. Es konnten keinerlei tinnitus-bezogene Aktivitäten im Bereich der aufsteigenden Hörbahn festgestellt werden, jedoch eine signifikante Aktivierung in der Insula. Die musiktherapeutische Intervention scheint damit die Fähigkeit zu erhöhen, auditive Wahrnehmungen im Bereich des tertiären assoziativen Kortex (z.B. der Insula) integrieren zu können. Trainingspläne um Aufmerksamkeitsfokussierung und Hörfähigkeit zu verbessern sind wesentlicher Bestandteil vieler Therapieversuche. Während das Ziel dieser Versuche eine Ablenkung der Aufmerksamkeit ist (Eysel-Gosepath et al. 2004), zielt das musiktherapeutische Konzept auf die Implemen-

tierung von selbst-effektiven Kontrollmechanismen ab. Dieses Training erwies sich als hoch effizient, da die Patienten ihre Aufmerksamkeit steuern konnten (reduzierte Auslass-Fehler) und es sich neurowissenschaftlich in einem deutlich aktivierten frontoparietalen Netzwerk widerspiegelt. Diese Fähigkeit ist von größter Bedeutung, da ein Defizit in der Aufmerksamkeitskontrolle das Hauptproblem im Arbeitsleben eines Tinnituspatienten darstellt (Andersson and McKenna 2006). Die Tinnitus-Rekonditionierung hat verschiedene Eigenschaften, in denen sie musikalische Distraktoren (der individuelle Tinnitus-Ton wird in Entspannungsmusik eingebettet) mit psychophysiologischer Entspannung und mentalen Imaginationsverfahren kombiniert. Der neurologische Beweis für die Effektivität dieses Moduls zeigt sich im Anstieg der auditorischen Filterung und der modifizierten emotionalen Verarbeitung des Tinnitustons.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich durch die Musiktherapie, sowohl funktionell als auch strukturell, eine aktive Veränderung der kognitiven Verarbeitung des Tinnitus-Tones erreichen lässt.

Dies deckt sich mit der Hypothese der bereits erwähnten fMRI-Studie von Paquette et al. (2003). Hier heißt es: „*change the mind and you change the brain*“ (verändere deinen Geist und du veränderst dein Gehirn).

4. Vergleich der Wirksamkeit der Therapieformen

Betrachtet man die Ergebnisse aus dem Tinnitus-Fragebogen, mit dem der Therapieerfolg gemessen wurde, so scheinen beide Therapieformen nahezu gleichwertig zu sein, da kein signifikanter Gruppenunterschied ($p > 0.5$) festgestellt werden konnte, und die relative Reduktion der Tinnitusbelastung in beiden Gruppen ca. 35% betrug. Dies bedeutet, dass der subjektive Benefit beziehungsweise die Tinnitus-Entlastung durch die Musiktherapie in beiden Gruppen gleich ist. Was die kognitive Leistungsfähigkeit betrifft, scheint es jedoch Unterschiede zu geben, denn es zeigten sich signifikante Unterschiede bei der Analyse der Go-Fehlerraten. Hier scheint die CT-Therapie der ST-Therapie deutlich überlegen zu sein. Unter diesem Gesichtspunkt ist es logisch, dass auch die Aktivitätssteigerung im frontoparietalen Aufmerksamkeitsnetzwerk in der CT-Gruppe größer ist als in der ST-Gruppe. Dieser Unterschied zeigte sich auch bezüglich der Veränderungen im Bereich der grauen Hirnsubstanz.

Daraus könnte man auf einen möglichen Vorteil der Kompakttherapie gegenüber der Standardtherapie schließen. Die Intensität der Therapie scheint dabei im Rahmen der Aufmerksamkeitskontrolle eine entscheidende Rolle zu spielen (Corbetta and Shulman 2002). In Anbetracht der Tatsache, dass Driemeyer et al. (2008) in ihrem Experiment gezeigt haben, dass während eines aktiven Lernprozesses die größten Veränderungen im Bereich der grauen Substanz während der ersten Lernwoche stattfanden, scheint auch unter diesem Gesichtspunkt die Kompakttherapie das sinnvollere Therapiekonzept zu sein. Andererseits fehlt hier bezüglich der fMRT-Messdaten der Langzeitvergleich bzw. der Vergleich nach 12 Wochen zwischen beiden Therapiegruppen.

5. Eine mögliche Tinnitus-Theorie in Bezug auf die Ergebnisse

Die präsentierten Daten könnten die Vorstellung widerlegen, dass die aufsteigende Hörbahn und insbesondere Veränderungen im Bereich des auditorischen Kortex der Empfindung von (chronischem) Tinnitus zugrunde liegen. Sie unterstützt vielmehr die sogenannte „Top-Down“-Theorie, nach dem der Tinnitus durch einen komplexen Mechanismus entsteht, der vielfältige nicht-sensorische Strukturen, insbesondere das Emotions- und Aufmerksamkeits-Netzwerk, mit einbezieht. Die „Hauptstation“ scheint im Bereich der Insula mit einem sich ergänzenden „Top-Down“ organisierten frontoparietalen Aufmerksamkeitsnetzwerk lokalisiert zu sein, welches eng mit der Insula verbunden ist (Hopfinger et al. 2000). Möglicherweise sind Beginn und Langzeitbestehen des Tinnitus auf einen zweifachen Mechanismus zurückzuführen: Initial besteht eine periphere somatosensorische Degeneration (z.B. im Bereich der Hörbahn). Später tauchen zentrale Mechanismen auf. Während thalamokortikale und amygdalo-hippocampale Schaltkreise (Eggermont 2006) dafür bekannt sind am Tinnitus beteiligt zu sein, scheint der Kernmechanismus erst jetzt identifiziert worden zu sein – die Insula.

Als Schlussfolgerung lässt sich sagen, dass unsere fMRT-Studie den medizinischen Effekt der Musiktherapie beweisen konnte und dies sowohl im Bezug auf den emotionalen Status als auch auf den Aufmerksamkeitsmechanismus untermauert. Der Therapieerfolg, gemessen durch den Tinnitus-Fragebogen, ist auf eine Aktivitätsänderung in Arealen der Emotionsverarbeitung der linken Insula und in Aufmerksamkeitsarealen des frontoparietalen Netzwerkes zurückzuführen.

6. Einschränkungen des Paradigmas

Durch das benutzte Paradigma haben wir versucht verschiedene Mängel früherer Studien zur Untersuchung des chronischen Tinnitus zu berücksichtigen. Insbesondere wurde versucht eine Durchschnittspopulation von Tinnitus-Patienten zu erfassen und nicht nur spezielle Subtypen, wie zum Beispiel den „Cutaneous-“ oder „gaze evoked“-Tinnitus. Trotzdem bleibt die Musiktherapie auf den tonalen Tinnitus beschränkt, da der geräuschförmige Tinnitus nicht einfach mit Mitteln der Musik nachgebildet werden kann. Vielleicht wird der tonale Tinnitus auch durch spezielle Prozesse verarbeitet, die sich von den anderen Tinnitus-Typen unterscheiden. Diese Frage kann durch diese Studie jedoch nicht beantwortet werden und wird in zukünftigen Untersuchungen geklärt werden müssen.

Weiterhin ist es bekanntermaßen sehr schwierig ein physikalisches Analogon zum jeweils subjektiven Tinnituston zu finden. Folglich entsprachen die in diesem Paradigma genutzten Tinnitustöne eher einem subjektiven Abgleich als einer exakten Kopie des Tinnitus-Tones.

Keine bekannte Studie hat bisher den Effekt von verschiedenen Dosis-Wirkungsverhältnissen untersucht, dies wurde hier durch den Vergleich von Standard-Therapie (12 Wochen) mit der Kompakt-Therapie (1 Woche) erreicht.

Dennoch hat dieses Paradigma einige Einschränkungen. Durch die Verwendung von zwei Therapiegruppen, die sich in ihren Bedingungen und dem zeitlichen Ablauf unterschieden, kam es zu variablen Zeitabständen zwischen den Messungen. Damit könnte der Vergleich der fMRT-Ergebnisse mit der Verhaltensanalyse der ST- und CT- und Kontroll-Gruppe durch diesen zeitlichen Unterschied beeinflusst worden sein. Streng genommen sind die Bedingungen und der zeitliche Ablauf nur bei der CT- und der Kontroll-Gruppe identisch. Ein möglicher Lerneffekt kann zwar rein theoretisch weitestgehend ausgeschlossen werden, jedoch nicht hundertprozentig. Sicherlich wäre es auch interessant gewesen, die CT-Gruppe nach insgesamt 12 Wochen einer erneuten fMRT-Messung zu unterziehen, um die Langzeitergebnisse der CT-Therapie besser untersuchen zu können.

VI. Literaturverzeichnis

1. ADANO (2000) Tinnitus-Retraining-Therapie (TRT/ADANO). ADANO-Sitzung, Hannover
2. Adolphs R, Tranel D, Damasio AR (1998) The human amygdala in social judgement. *Nature Neuroscience* 393: 470-474
3. Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio A (1994) Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature Neuroscience* 372: 669-672
4. Anderson AK, Phelps EA (1998) Intact recognition of vocal expressions of fear following bilateral lesions of the human amygdala. *Neuroreport* 9: 3607-3613
5. Andersson G, Bakhsh R, Johansson L, Kaldo V, Carlbring P (2005) Stroop facilitation in tinnitus patients: An experiment conducted via the world wide web. *Cyberpsychol Behav* 8: 32-38
6. Andersson G, Erickson J, Lundh L, Lyttkens L (2000a) Tinnitus and cognition interference: A Stroop paradigm. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research* 43: 1168-1171
7. Andersson G, Ingerholt C, Jansson M (2003) Autobiographical memory in patients with tinnitus. *Psychology & Health* 18: 667-675
8. Andersson G, Khakpoor A, Lyttkens L (2002) Masking of tinnitus and mental activity. *Clinical Otolaryngology* 27: 270-274
9. Andersson G, Lyttkens L (1999) A meta-analytic review of psychological treatments for tinnitus. *Br J Audiol* 33: 201-210
10. Andersson G, Lyttkens L, Hirvela C (2000b) Regional cerebral blood flow during tinnitus: A PET case study with lidocaine and auditory stimulation. *Acta Otolaryngol* 120: 967-972
11. Andersson G, McKenna L (2006) The role of cognition in tinnitus. *Acta Otolaryngol* 556: 39-43
12. Andersson G, Vretblad P (2000) Anxiety sensitivity in patients with chronic tinnitus. *Scandinavian Journal of Behaviour Therapy* 29: 57-64
13. Argstatter H (2007) Musiktherapie bei chronisch-tonalem Tinnitus - Manualentwicklung und neurowissenschaftlicher Wirkungsnachweis. Inauguraldissertation, Universität Heidelberg
14. Argstatter H, Haberbosch W, Bolay HV (2006) Untersuchung der Wirksamkeit von musikalischer Stimulation bei Herzkatheteruntersuchungen. *Musik-, Tanz- und Kunsttherapie* 17: 11-20
15. Argstatter H, Hillecke TK, Bradt J, Dileo C (2007a) Der Stand der Wirksamkeitsforschung - Ein systematisches Review musiktherapeutischer Meta-Analysen. *Verhaltenstherapie & Verhaltensmedizin* 28: 39-61
16. Argstatter H, Krick C, Bolay HV (2008) Musiktherapie bei chronisch-tonalem Tinnitus - Heidelberger Modell evidenzbasierter Musiktherapie. *HNO online first*, DOI 10.1007/s00106-008-1722-1
17. Argstatter H, Nickel AK, Rupp A (2005) Musiktherapie bei chronischem Tinnitus - Pilotstudie zur Entwicklung und Überprüfung einer neuartigen Behandlungsmethode. *Musik-, Tanz- und Kunsttherapie* 16: 1-6
18. Argstatter H, Plinkert P, Bolay HV (2007b) Musiktherapie bei Tinnitus. Interdisziplinäre Pilotstudie zur Überprüfung des Heidelberger Modells. *HNO* 55: 375-383
19. Arnold W, Bartenstein P, Oestreicher E, Romer W, Schwaiger M (1996) Focal metabolic activation in the predominant left auditory cortex in patients suffering from tinnitus: a PET study with [18F]deoxyglucose. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 58: 195-199
20. Augustine JR (1985) The insular lobe in primates including humans. *Neurol Res* 7: 2-10
21. Augustine JR (1996) Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Rev* 22: 229-244
22. Baguley DM, Jones S, Wilkins I, Axon PR, Moffat DA (2005) The inhibitory effect of i.v. lidocaine infusion on tinnitus after translabyrinthine removal of vestibular schwannoma. *Otol Neurotol* 26: 169-176
23. Baldo P, Doree C, Lazzarini R, Molin P, McFerran DJ (2006) Antidepressants for patients with tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev* 18:
24. Bamiou DE, Musiek FE, Luxon LM (2003) The insula (Island of Reil) and its role in auditory processing. *Brain Res Rev* 42: 143-154
25. Banati RB, Goerres GW, Tjoa C, Aggleton JP, Grasby P (2000) The functional anatomy of visual tactile integration in man: A study using positron emission tomography. *Neuropsychologia* 38: 115-124
26. Basbaum AI, Jessell TM (2000) The perception of pain. In: Kandel E, Schwartz J, Jessell T (eds) *Principles of neural science*. 4th ed. McGraw-Hill, pp 472-491

27. Baskill JB, Coles RRA (1992) Current studies of tinnitus caused by spontaneous otoacoustic emissions. In: Aran J, Dauman R (eds) *Proceedings of the Fourth International Tinnitus Seminar*. Kugler, Amsterdam,
28. Bauer CA (2004) Mechanisms of tinnitus generation. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 12: 413-417
29. Baxter M, Chiba A (1999) Cognitive functions of the basal forebrain. *Curr Opin Neurobiol* 9: 178-183
30. Baxter MG, Parker A, Lindner CC, Izquierdo AD, Murray EA (2000) Control of response selection by reinforcer value requires interaction of amygdala and orbital prefrontal cortex. *J Neurosci* 20: 4311-4319
31. Berghaus A, Rettinger G, Böhme G (1996) *Duale Reihe: Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*. Thieme, Stuttgart
32. Bischoff-Grethe A, Hazeltine E, Bergren L, Ivry RB, Grafton ST (2009) The influence of feedback valence in associative learning. *Neuroimage* 44: 243-51
33. Blood AJ, Zatorre R, Bermudez P, Evans AC (1999) Emotional responses to pleasant and unpleasant music correlate with activity in paralimbic brain regions. *Nat Neurosci* 2: 382-387
34. Blood AJ, Zatorre RJ (2001) Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. *PNAS* 98: 1818-1823
35. Bolay HV, Selle EW (1982) *Entspannung nach musiktherapeutischen Gesichtspunkten - Trainerhandbuch*. Arbeitskreis Musiktherapie Heidelberg und Verlag neues forum GmbH, Schweinfurt
36. Breiter H, Etcoff N, Whalen P, Kenedy W, Rauch S, Buckner R, Strauss M, Hyman S, Rosen B (1996) Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron* 17: 875-887
37. Brown S, Martinez M, Parsons L (2004) Passive music listening spontaneously engages limbic and paralimbic systems. *Neuroreport* 15: 2033-2037
38. Büchel C, Dolan RJ, Armony JL, Friston KJ (1999) Amygdala-hippocampal involvement in human aversive trace conditioning revealed through event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 19: 10869-10876
39. Büchel C, Morris J, Dolan RJ, Friston KJ (1998) Brain systems mediating aversive conditioning: an event-related fMRI study. *Neuron* 20: 947-957
40. Bunge SA, Hazeltine E, Scanlon MD, Rosen AC, Gabrieli JD (2002) Dissociable contributions of prefrontal and parietal cortices to response selection. *Neuroimage* 17: 1562-1571
41. Bushara KO, Grafman J, Hallet M. (2001) Neural correlates of auditory visual stimulus onset asynchrony detection. *J Neurosci* 21: 300-304
42. Cacace AT, Cousins JP, Parnes SM, Semenoff D, Holmes T, McFarland DJ, Davenport C, Stegbauer K, Lovely TJ (1999) Cutaneous-evoked tinnitus. I. Phenomenology, psychophysics and functional imaging. *Audiol Neurotol* 4: 247-257
43. Calder A, Lawrence A, Young A (2001) Neuropsychology of fear and loathing. *Nat Rev Neurosci* 2: 352-363
44. Casey BJ, Thomas KM, Welsh TF, Badgaiyan RD, Eccard CH, Jennings JR, Crone EA (2000) Dissociation of response conflict, attentional selection, and expectancy with functional magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 8728-8733
45. Casey BJ, Trainor RJ, Orendi JL, Nystrom LE, Giedd JN, Haxby J, Noll DC, Cohen JD, Forman S, Dahl RE, Rapoport JL (1997) A developmental functional MRI study of prefrontal activation during performance of a go-no-go task. *J Cogn Neurosci* 9: 835-847
46. Chery-Crozes S, Truy E, Morgon A (1994) Contralateral suppression of transiently evoked otoacoustic emissions and tinnitus. *Br J Audiol* 28: 255-266
47. Clarke E, O'Malley CD (1996) *The human brain and spinal cord: a historical study illustrated by writings from antiquity to the twentieth century*. San Francisco: Norman Publishing
48. Cohen J (1988) *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* 2. Aufl., Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates
49. Coles RRA (1995) Classification of causes, mechanisms of patient disturbance, and associated counselling. In: Vernon J, Moller A (eds) *Mechanisms of tinnitus*. Allyn and Bacon, Boston, pp 11-20
50. Corbetta M, Shulman GL (2002) Control of Goal-directed and Stimulus-driven Attention In the Brain. *Nat Rev Neurosci* 3: 201-215
51. Craig AD (2003) Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Curr Opin Neurobiol* 13: 500-505
52. Cramer A (2002) *Grundlagen und Möglichkeiten der Musik- und Klangtherapie als Behandlungsmaßnahme bei Tinnitus*. Dohr, Köln- Rheinkassel

53. Crottaz-Herbette S, Menon V (2006) Where and when the anterior cingulate cortex modulates attentional response: combined fMRI and ERP evidence. *J Cogn Neurosci* 18: 766-780
54. Cuny C, Chery-Croze S, Bougeant JC, Koenig O (2004a) Investigation of functional hemispheric asymmetry of language in tinnitus sufferers. *Neuropsychol* 18: 384-392
55. Cuny C, Norena A, Massiou FE, Chery-Croze S (2004b) Reduced attention shift in response to auditory changes in subjects with tinnitus. *Audiol Neuro-Otol* 9: 294-302
56. Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A, Damasio H, Ponto LLB, Parvizi J et al. (2000) Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nat Neurosci* 3: 1049-1056
57. Davis AC, Rafaie EA (2000) Epidemiology of tinnitus. In: Tyler R (ed) *Tinnitus Handbook*. CA, San Diego, pp 1–24
58. Davis M, Whalen PJ (2001) The amygdala: vigilance and emotion. *Mol Psychiatry* 6: 13-34
59. De Gelder B, Morris JS, Dolan RJ (2005) Unconscious fear influences emotional awareness of faces and voices. *PNAS* 102: 18682-18687
60. de Lange FP, Koers A, Kalkman JS, Bleijenberg G, Hagoort P, van der Meer JW, Toni I (2008) Increase in prefrontal cortical volume following cognitive behavioural therapy in patients with chronic fatigue syndrome. *Brain* 131: 2172-80
61. De Ridder D, De Mulder G, Verstraeten E, Van der Kelen K, Sunaert S, Smits M, Kovacs S, Verlooy J, Van de Heyning P, Moller AR (2006a) Primary and secondary auditory cortex stimulation for intractable tinnitus. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 68: 48-54
62. De Ridder D, Fransen H, Francois O, Sunaert S, Kovacs S, Van De Heyning P (2006b) Amygdalohippocampal involvement in tinnitus and auditory memory. *Acta Otolaryngol Suppl.* 556: 50-53
63. Delb W, D'Amelio R, Archonti C (2002a) *Tinnitus. Ein Manual zur Tinnitus-Retrainingtherapie*. Hogrefe, Göttingen
64. Delb W, D'Amelio R, Boisten CJM, Plinkert PK (2002b) Kombinierte Anwendung von Tinnitusretrainingtherapie (TRT) und Gruppenverhaltenstherapie. *HNO* 50: 997-1004
65. Dobie R (2002) Randomized clinical trials for tinnitus: not the last word? In: Patuzzi R (ed) *Proceedings VIIth International Tinnitus Seminar*. University of Western Australia, Perth, pp 3–6
66. Dolan RJ (2002) Emotion, cognition, and behavior. *Science* 298: 1191-1194
67. Domeisen H, Hotz MA, Hausler R (1998) Caroverine in tinnitus treatment. *Acta Otolaryngol* 118: 606-608
68. Driemeyer J, Boyke J, Gaser C, Buchel C, May A (2008) Changes in gray matter induced by learning--revisited. *PLoS ONE* 3: 2669
69. Duus P (1983) Zwischenhirn (Diencephalon). In: Duus P (ed) (Hrsg) *Neurologisch-topische Diagnostik*. Thieme, Stuttgart New York, pp 239–301
70. Eccleston C (1995) Chronic pain and distraction: An experimental investigation into the role of sustained and shifting attention in the processing of chronic persistent pain. *Behavior Research Therapy* 33: 391-405
71. Edmister WB, Talavage TM, Leddeen PJ, Weisskopf RM (1999) Improved auditory cortex imaging using clustered volume acquisition. *Human Brain Mapping* 7: 89-97
72. Eggermont JJ (2003) Central tinnitus. *Auris Nasus Larynx* 30: 7-12
73. Eggermont JJ (2006) Cortical tonotopic map reorganization and its implications for treatment of tinnitus. *Acta Otolaryngol* 556: 9-12
74. Etzkorn M, Gerhards F (1999) Komb. Ablenkungs- und Entspannungstraining (AET) als Methode einer ambl. Psychol. Rehabil. bei chron. Tinnitus: Mittel- und langfristige Effekte einer ap-gestützten Intervention. *Verhaltenstherapie* 9: 15
75. Eysel-Gosepath K, Gehards F, Schicketanz KH, Teichmann K, Benthlen M (2004) Aufmerksamkeitslenkung in der Tinnitus-therapie. *HNO* 52: 431-438
76. Feldmann H (1992) Pathophysiologie des Tinnitus. In: Feldmann H (ed) *Tinnitus*. Georg Thieme, Stuttgart, pp 33-70
77. Flandin G, Friston KJ (2008) Statistical parametric mapping (SPM). from [http://www.scholarpedia.org/article/Statistical_parametric_mapping_\(SPM\)](http://www.scholarpedia.org/article/Statistical_parametric_mapping_(SPM)). 01.09.2010.
78. Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, et al. (1995) Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature Neuroscience* 375: 482-484
79. Flor H, Elbert T, Mühlhnickel W, Pantev C, Wienbruch C, Taub E (1998) Cortical reorganization and phantom phenomena in congenital and traumatic upper-extremity amputees. *Exp Brain Res* 119: 205-212
80. Flor H, Hoffmann D, Struve M, Diesch E (2004) Auditory discrimination training for the treatment of tinnitus. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 29: 113-120

81. Folmer R, Griest S, Martin W (2001) Chronic tinnitus as phantom auditory pain. *Archives of Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 124: 394–400
82. Fregnia F, Marcondes R (2006) Transient tinnitus suppression induced by repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation. *European Journal of Neurology* 13: 996–1001
83. Freud S (1891) Zur Auffassung der Aphasien. In: Liepmann H, Pappenheim M (eds) Über einen Fall von sogenannter Leitungs Aphasie mit anatomischen Befund. (1914). *Neurol Psychiatr*, Wien, pp 1–41
84. Gatehouse S (1991) The role of non-auditory factors in measured and self report disability. *Acta Oto-Laryngologica* 476: 249–256
85. Gerhards F (2002) AET: Computergesteuertes Ablenkungs- und Entspannungstraining bei chronischem Tinnitus oder chronischem Schmerz. *Reihe Wiss Prax* 33: 6–12
86. Gerhards F (2003) Chronischer Tinnitus. In: Jerusalem M, Weber H (eds) *Psychologische Gesundheitsförderung - Diagnostik und Prävention*. Hogrefe, Göttingen, pp 621–633
87. Giraud AL, Chery-Croze S, Fischer G, Fischer C, Vighetto A, Gregoire MC, Lavenne F, Collet L (1999) A selective imaging of tinnitus. *Neuroreport* 10: 1–5
88. Goebel G (1995) Fortschritte bei der verhaltensmedizinischen Diagnostik und Behandlung quälender chronischer Ohrgeräusche. *Otorhinolaryngol Nova* 5: 178–189
89. Goebel G, Hiller W (1998) Tinnitus-Fragebogen (TF). Hogrefe, Göttingen Bern Toronto Seattle
90. Gold T (1948) Hearing. II. The physical basis of the action of the cochlea. *Proc R Soc Edinb* 135: 492–498
91. Gosepath K, Gath I, Maurer J, Pollock JS, Amedee R, Forstermann U, Mann W (1997) Characterization of nitric oxide synthase isoforms expressed in different structures of the guinea pig cochlea. *Brain Research* 747: 26–33
92. Gosepath K, Heinrich UR, Ecke U (2000) Possible roles of nitric oxide in the physiology and pathophysiology of the guinea pig cochlea. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 257: 418–424
93. Gosselin N, Peretz I, Noulhiane M, Hasboun D, Beckett C, Baulac M, Samson S (2005) Impaired recognition of scary music following unilateral temporal lobe excision. *Brain Research* 128: 628–640
94. Greimel KV, Biesinger E (1999) Psychologische Prinzipien bei der Behandlung von Tinnituspatienten. *HNO* 47: 130–134
95. Gronholz E (2000) Der therapeutische Effekt von reiner und modifizierter Violinmusik bei chronischem Tinnitus; eine prospektive randomisierte Doppelblindstudie bei 100 Patienten. Dr. phil. Dissertation, Universität Düsseldorf
96. Haerkötter C, Hiller W (1999) Combining elements of tinnitus retraining (TRT) and cognitive-behavioral therapy: Does it work? In: Hazell J (ed) *Proceedings of the Sixth International Tinnitus Seminar*, Cambridge. pp 399–402
97. Hall DA, Haggard MP, Akeroyd MA, Palmer AR, Summerfield AQ, Elliott MR, Gurney EM, Bowtell RW (1999) »Sparse« temporal sampling in auditory fMRI. *Human Brain Mapping* 7: 213–223
98. Hallam RS, Jakes SC, Hinchcliffe R (1988) Cognitive variables in tinnitus annoyance. *British Journal of Clinical Psychology* 27: 213–222
99. Hallam RS, McKenna L, Shurlock L (2004) Tinnitus impairs cognitive efficiency. *International Journal of Audiology* 43: 218–226
100. Hallam RS, Rachman S, Hinchcliffe R (1984) Psychological aspects of tinnitus. In: Rachman S (ed) *Contributions to medical psychology*. Pergamon Press, Oxford, pp 34–53
101. Hamann S, Canli T (2004) Individual differences in emotion processing. *Curr Opin Neurobiol* 14: 233–238
102. Hamann S, Ely T, Grafton S, Kilts C (1999) Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli. *Nat Neurosci* 2: 289–293
103. Hazell JW (1987) A cochlear model for tinnitus. In: Feldmann H (ed) *Proceedings Third International Tinnitus Seminar*, Münster 1987. Harsch, Karlsruhe, pp 121–128
104. Hazell JW (1990) Tinnitus III: The practical management of sensorineural tinnitus. *J Otolaryngol* 19: 11–18
105. Hazell JW, Jastreboff PJ (1990) Tinnitus. I. Auditory mechanisms: a model for tinnitus and hearing impairment. *Otolaryngol* 19: 1–5
106. Hazell JW, Sheldrake JB (1992) Hyperacusis and tinnitus. In: Aran J, Dauman R (eds) *Proceedings IV International Tinnitus Seminar*. Kugler, Ghedini Publications, Bordeaux, Amsterdam, pp 245–248
107. Heller M, Bergman M (1953) Tinnitus Aurium in normally hearing persons. *Annals of otology, rhinology and laryngology* 62: 73–83

108. Henry JA, Schechter MA, Zaugg TA, Griest S, Jastreboff PJ, Vernon JA, Kaelin C, Meikle MB, Lyons KS, Stewart BJ (2006) Clinical trial to compare tinnitus masking and tinnitus retraining therapy. *Acta Otolaryngol* 126: 64-69
109. Herzog I, Berger L (1997) 5000 Jahre Musik in der Medizin. In: Berger L (ed) *Musik, Magie, und Medizin*. Jungfermann, Paderborn, pp 49-52
110. Hesse G (2006) Transkranielle Magnetstimulation. Eine neue Wunderwaffe gegen chronischen Tinnitus? *HNO* 54: 436-438
111. Hillecke TK, Wilker F-W (2007) Ein heuristisches Wirkfaktorenmodell der Musiktherapie. *Verhaltensther Verhaltensmed* 28: 62-85
112. Hiller W, Haerkötter C (2005) Does sound stimulation have additive effects on cognitive-behavioral treatment of chronic tinnitus? *Behav Res Ther* 43: 595-612
113. Holgers K, Erlandsson S, Barrenas M (2000) Predictive factors in the severity of tinnitus. *Audiology* 39: 284-291
114. Holmes AP, Josephs O, Buchel C, Friston KJ (1997) Statistical modelling of low-frequency confounds in fMRI. *Neuroimage* 5: 480
115. Holtzheimer Pr, Nemeroff C (2006) Advances in the treatment of depression. *NeuroRx* 1: 42-56
116. Hopfinger JB, Buonocore MH, Mangun GR (2000) The neural mechanisms of topdown attentional control. *Nature Neuroscience* 3: 284-291
117. Hulshof JH, Vermeij P (1985) The value of carbamazepine in the treatment of tinnitus. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 47: 262-266
118. Isenberg K, Downs D, Pierce K, Svarakic D, Garcia K, Jarvis M, North C, Kormos TC (2005) Low frequency rTMS stimulation of the right frontal cortex is as effective as high frequency rTMS stimulation of the left frontal cortex for antidepressant-free, treatment-resistant depressed patients. *Ann. Clin. Psychiatry* 17: 153-159
119. Jacobson GP, Calder JA, Newman CW, Peterson EL, Wharton JA, Ahmad BK (1996) Electrophysiological indices of selective auditory attention in subjects with and without tinnitus. *Hearing Research* 97: 66-74
120. Jäncke L, Lutz K (2005) Die Funktionelle Kernspintomographie. In: Jäncke L (ed) *Methoden der Bildgebung in der Psychologie und den kognitiven Neurowissenschaften*. Kohlhammer, pp 78-134
121. Jastreboff PJ (1990) Phantom auditory perception (tinnitus): mechanism of generation and perception. *Neurosci Res* 8: 221-254
122. Jastreboff PJ (1995) Tinnitus as a phantom perception: theories and clinical implications. In: Vernon J, Moller A (eds) *Mechanisms of Tinnitus*. Allyn and Bacon, London, pp 73-94
123. Jastreboff PJ (1996) Clinical implications of the neurophysiological model of tinnitus. In: Reich G, Vernon J (eds) *Proceedings of the Fifth International Tinnitus Seminar 1995*. Am Tinnitus Association, Portland/OR, pp 500-507
124. Jastreboff PJ, Brennan JF, Coleman JK, Sasaki CT (1988a) Phantom auditory sensation in rats: an animal model for tinnitus. *Behav Neurosci* 102: 811-822
125. Jastreboff PJ, Brennan JF, Sasaki CT (1988b) An animal model for tinnitus. *Laryngoscope* 98: 280-286
126. Jastreboff PJ, Gray WC, Gold SL (1996) Neurophysiological approach to tinnitus patients. *Am J Otol* 17: 236-240
127. Jastreboff PJ, Hazell JW (1993) A neurophysiological approach to tinnitus: clinical implications. *Br J Audiol* 27: 7-17
128. Jastreboff PJ, Hazell JW, Graham RL (1994) Neurophysiological model of tinnitus: dependence of the minimal masking level on treatment outcome. *Hear Res* 80: 216-232
129. Jastreboff PJ, Jastreboff MM (2000) Tinnitus Retraining Therapy (TRT) as a method for treatment of tinnitus and hyperacusis patients *J Am Acad Audiol* 11: 162-177
130. Jastreboff PJ, Jastreboff MM, Kwon O, Shi J, Hu S (1999) An animal model of noise-induced tinnitus. In: Hazell J (ed) *Proceedings of the Sixth International Tinnitus Seminar 1999*, Cambridge, UK. Biddles Short Run Books, King's Lynn/Norfolk, pp 198-202
131. Johnstone M, Walker M (1996) Suicide in the elderly: Recognising the signs. *General Hospital Psychiatry* 18: 257-260
132. Kemp DT (1978) Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J Acoust Soc Am* 64: 1386-1391
133. Ketter TA, Andreason PJ, George MS, Lee C, Gill DS, Parekh PI, Willis MW, Herscovitch P, Post RM (1996) Anterior paralimbic medication of procaine-induced emotional and psychosensory experiences. *Arch Gen Psychiatry* 53: 59-69
134. Kishi K, Nagai M (2000) A neural network model for synesthesia. *Neurosci Res* 24:
135. Koelsch S, Fritz TV, Cramon DY, Müller K, Friederici AD (2006) Investigating emotion with music: an fMRI study. *Hum Brain Mapp* 27: 239-250

136. Kosslyn SM, Shin LM, Thompson WL, McNally RJ, Rauch SL, Pitman RK, Alpert NM (1996) Neural effects of visualizing and perceiving aversive stimuli: a PET investigation. *Neuroreport* 1569-1576
137. Kröner-Herwig B, Biesinger E, Gerhards F (2000) Retraining therapy for chronic tinnitus. *Scand Audiol* 29: 67-78
138. Kusatz M (2003) Das Krefelder Modell (KM) - Stellenwert der Musiktherapie in einem multimodalen Behandlungskonzept bei subakutem und chronischem Tinnitus. Med. Dissertation, Universität Witten/Herdecke
139. Kwong KK, Belliveau J W, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R, Cheng HM, Brady TJ, Rosen BR (1992) Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 5675-5679
140. LaBerge D (1975) Acquisition of automatic processing in perceptual and association learning. In: Rabbit P, Dornic S (eds) *Attention and Performance*. Academic Press, London, pp 50-64
141. Lane RD, Reiman EM, Bradley MM, Lang PJ, Ahern GL, Davidson RJ, Schwartz GE (1997) Neuroanatomical correlates of pleasant and unpleasant emotion. *Neuropsychologia* 35: 1437-1444
142. Langner G, Wallhäusser-Franke E (1999) Computer simulation of a tinnitus model based on labelling of tinnitus in the auditory cortex. In: Hazell J (ed) *Proceedings of the Sixth International Tinnitus Seminar 1999*, Cambridge, UK. Biddles Short Run Books, King's Lynn/Norfolk,
143. Leaver AM, Renier L, Chevillet MA, Morgan S, Kim HJ, Rauschecker JP (2011) Dysregulation of limbic and auditory networks in tinnitus. *Neuron* 69: 33-43
144. Lefaucheur J (2005) Transcranial magnetic stimulation: applications in neurology. *Rev Neurol* 161: 1121-1130
145. Lenarz T (1998a) Diagnostik und Therapie des Tinnitus. *Laryngorhinootologie* 77: 54-60
146. Lenarz T (1998b) Leitlinie Tinnitus der deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie. Konsensuspapier im Auftrag des Präsidiums. *Laryngorhinootologie* 77: 531-535
147. LePage EL (1995) A model for cochlear origin of subjective tinnitus: excitatory drift in the operating point of inner hair cells. In: Vernon J, Moller A (eds) *Mechanisms of Tinnitus*. Allyn and Bacon, London, pp 115-148
148. Liberzon I, Phan K, Decker L, Taylor SF (2003) Extended amygdala and emotional salience: a PET activation study of positive and negative affect. *Neuropsychopharmacology* 28: 726-733
149. Lockwood AH, Salvi RJ, Burkard RF (2002) Tinnitus. *N Engl J Med* 347: 904-910
150. Lockwood AH, Salvi RJ, Burkard RF et al. (1999) Neuroanatomy of tinnitus. *Scand Audiol Suppl* 51: 47-52
151. Lockwood AH, Salvi RJ, Coad ML, Towsley ML, Wack DS, Murphy BW (1998) The functional neuroanatomy of tinnitus – evidence for limbic system links and neural plasticity. *Neurology* 50: 114-120
152. Long GR, Tubis A (1988) Modification of spontaneous and evoked emissions and associated psychoacoustic microstructure by aspirin consumption. *J Acoust Soc Am* 84: 1343-53
153. Martin FW, Colman BH (1980) Tinnitus: a double-blind crossover controlled trial to evaluate the use of lignocaine. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 5: 3-11
154. Martinez-Devesa P, Waddell A, Perera R, Theodoulou M (2007) Cognitive behavioural therapy for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev* 24: CD005233
155. McFadden D, Plattsmier HS, Pasanen EG (1984) Aspirin-induced hearing loss as a model of sensorineural hearing loss. *Hear Res* 16: 251-260
156. McIlwain JC (1987) Glutamic acid in the treatment of tinnitus. *J Laryngol Otol* 101: 552-554
157. McKenna LM, Hallam RS, Shurlock L (1996) Cognitive functioning in tinnitus patients. In: Reich G, Vernon J (eds) *Proceedings of the 5th International Tinnitus Seminar*. American Tinnitus Association, Portland, OR, pp 589-595
158. Mega M, Cummings J, Salloway S, Malloy P (1997) The limbic system: an anatomic, phylogenetic, and clinical perspective. In: *The neuropsychiatry of limbic and subcortical disorders*. American Psychiatric Press, Washington, DC, pp 3-18
159. Meikle MB, Creedon TA, Griest SE (2004) Tinnitus Archive, second edition. from <http://www.tinnitusarchive.org/>. 26.08.2010.
160. Melcher JR, Sigalovsky IS, Guinan JJ, Levine RA (2000) Lateralized tinnitus studied with functional magnetic resonance imaging: abnormal inferior colliculus activation. *J Neurophysiol* 83: 1058-1072
161. Melcher JR, Talavage TM, Harms MP (1999) Functional MRI of the auditory system. In: Moonen C, Bandettini P (eds) *Funktionale MRI*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 393-406

162. Mesulam MM, Mufson EJ (1985) The Insula of Reil in man and monkey: architectonics, connectivity, and function. In: Peters A, Jones E (eds) *Cerebral cortex 4*. Plenum Press, New York, pp 179-226
163. Mirz F, Gjedde A, Ishizu K, Pedersen CB (2000a) Cortical networks subserving the perception of tinnitus: A PET study. *Acta Otolaryngol* 543: 241-243
164. Mirz F, Gjedde A, Stødkilde-Jørgensen H, Pedersen CB (2000b) Functional brain imaging of tinnitus-like perception induced by aversive auditory stimuli. *Neuroreport* 11: 633-637
165. Mirz F, Pedersen B, Ishizu K, Johannsen P, Ovesen T, Stødkilde-Jørgensen H, Gjedde A (1999) Positron emission tomography of cortical centers of tinnitus. *Hear Res* 134: 133-144
166. Møller AR (1997) Similarities between chronic pain and tinnitus. *Am J Otol* 18: 577-85
167. Møller AR (2003) Pathophysiology of tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am* 36: 249-266
168. Møller AR (2006) Neural plasticity in tinnitus. *Prog Brain Res* 157: 365-372
169. Morris J, Friston K, Buechel C, Frith C, Young A, Calder AJ, Dolan R (1998) A neuromodulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions. *Brain Research* 121: 47-57
170. Morris J, Frith C, Perret D, Rowland D, Young A, Calder A, Dolan R (1996) A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature Neuroscience* 383: 812- 815
171. Morris J, Scott S, Dolan R (1999) Saying it with feeling: neural responses to emotional vocalizations. *Neuropsychologia* 37: 1155-1163
172. Muehlhnickel W, Elbert T, Taub E, Flor H (1998) Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 10340-10343
173. Mugler JP, Brookeman JR (1990) Three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging (3D MP RAGE). *Magn Reson Med* 15: 152-157
174. Muhlau M., Rauschecker J. P., Oestreicher E., Gaser C., Rottinger M., Wohlschläger A. M., Simon F., Etgen T., Conrad B., Sander D. (2006) Structural Brain Changes in Tinnitus. *Cereb. Cortex* 16: 1283-1288
175. Muehlhnickel W, Elbert T, Taub E, Flor H (1998) Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 10340-10343
176. O'Reardon J, Blumner K, Peshek A, Pradilla RR, Pimienta PC (2005) Long-term maintenance therapy for major depressive disorder with rTMS. *J Clin Psychiatry* 66: 1524-1528
177. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW (1990) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependant on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87: 9868-9872
178. Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K (1992) Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 5951-5
179. Paquette V., Levesque J., Mensour B., Leroux J. M., Beaudoin G., Bourgouin P., Beaugregard M. (2003) "Change the mind and you change the brain": effects of cognitive-behavioral therapy on the neural correlates of spider phobia. *Neuroimage* 18: 401-9
180. Patuzzi R (2002) Outer hair cells, EP regulation and tinnitus. In: Patuzzi R (ed) *Proceedings VIIIth International Tinnitus Seminar*. University of Western Australia, Perth, pp 16-24
181. Pauling L, Coryell CD (1936) The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 22: 210-216
182. Penner MJ (1990) An estimate of the prevalence of tinnitus caused by spontaneous otoacoustic emissions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 115: 871-875
183. Penner MJ (2000) Spontaneous otoacoustic emissions and tinnitus. In: Tyler R (ed) *Tinnitus Handbook*. CA: Singular, San Diego, pp 203-220
184. Penner MJ, Burns EM (1987) The dissociation of SOAEs and tinnitus. *J Speech Hearing Res* 30: 396-403
185. Penner MJ, Coles RRA (1992) Indications for aspirin as a palliative for tinnitus caused by SOAEs : a case study. *Br J Audiol* 26: 91-96
186. Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I (2002) Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage* 16: 331-348
187. Phelps EA, O'Connor KJ, Gatenby JC, Gore JC, Grillon C, Davis M et al. (2001) Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear. *Nat Neurosci* 4: 437-441
188. Phillips M, Drevets W, Rauch S, Lane R (2003) Neurobiology of emotion perception. I. The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry* 54: 504 -514
189. Phillips M, Young A, Scott SK, Calder AJ, Andrew C, Giampietro V, Williams SC, Bullmore ET, Brammer M, Gray JA (1998b) Neural responses to facial and vocal expressions of fear and disgust. *Proc R Soc Lond B* 265: 1809 -1817

190. Phillips M, Young A, Senior C, Brammer M, Andrew C, Calder AJ, Bullmore ET, Perrett DI, Rowland D, Williams SC, Gray JA, David AS (1997) A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature Neuroscience* 389: 495- 498
191. Piccirillo JF, Finnell J, Vlahiotis A, Chole RA, Spitznagel E (2007) Relief of idiopathic subjective tinnitus: is gabapentin effective? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133: 390-397
192. Pilgramm M, Rychlick R, Lebisich H (1999) Tinnitus in the Federal Republic of Germany: A representative epidemiological study. Hazell J (ed) *Proceedings of the Sixth International Tinnitus Seminar*, Oxford University Press, Cambridge 64–67
193. Plewnia C, Reimold M , Najib A , Reischl G , Plontke SK, Gerloff C (2007) Moderate therapeutic efficacy of positron emission tomography-navigated repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic tinnitus: a randomised, controlled pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78: 152-156
194. Posner M, Snyder C (1975) Facilitation and inhibition in the processing of signals. In: Rabbitt P, Dornic S (eds) *Attention and performance*. Academic Press, New York,
195. Preyer S, Bootz F (1995) Tinnitusmodelle zur Verwendung bei der Tinnituscounsellingtherapie des chronischen Tinnitus. *HNO* 43: 338–351
196. Reil JC (1809) Die sylvische Grube. *Arch Physiol (Halle)* 9: 195-208
197. Robbins T, Everitt B (1996) Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Curr Opin Neurobiol* 6: 228 -236
198. Rolls ET (2004) The function of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn* 55: 11-29
199. Rossini D, Lucca A, Zanardi R, Magri L, Smeraldi E (2005) Transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depressed patients: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychiatry Res* 137: 1-10
200. Rossiter S, Stevens C, Walker G (2006) Tinnitus and its effect on working memory and attention. *J Speech Lang Hear Res* 49: 1-11
201. Rudack C, Hillebrandt M, Wagenmann M, Hauser U (1997a) Tinnitusbehandlung mit Lidocain? Ein klinischer Erfahrungsbericht. *HNO* 45: 69-73
202. Rudack C, Hillebrandt M, Wagenmann M, Hauser U (1997b) Tinnitusbehandlung mit Lidocain? Ein klinischer Erfahrungsbericht. . *HNO* 45: 69-73
203. Rushworth MF, Paus T, Sipila PK (2001) Attention systems and the organization of the human parietal cortex. *J Neurosci* 21: 5262-5271
204. Sahey TL, Nodar RH (2001) A biochemical model of peripheral tinnitus. *Hear Res* 152: 43–54
205. Salembier L, De Ridder D, Van de Heyning PH (2006) The use of flupirtine in treatment of tinnitus. *Acta Otolaryngol* 556: 93-95
206. Salvi RJ, Lockwood A, Burkhard R (2000) Neural plasticity and tinnitus. In: Taylor R (ed) *Tinnitus handbook*. Singular Publishing Group, San Diego, pp 123-148
207. Sander K, Scheich H (2001) Auditory perception of laughing and crying activates human amygdala regardless of attentional state. *Cogn Brain Res* 12: 181-198
208. Scherer KR, Schorr A, Johnstone T (2001) *Appraisal processes in emotion: Theory, methods, research*. New York, NY. Oxford University Press.
209. Schmidt A, Lins U, Wetscher I, Welzl-Muller K, Weichbold V (2004) Counselling vs. Gruppentherapie bei chronischem Tinnitus - Ein retrospektiver Vergleich der Interventionseffizienz. *HNO* 52: 242-247
210. Schneider E, Hocker KM, Lebisich H, Pilgramm M (2002) Rehabilitation von Patienten mit chronischem dekompensiertem Tinnitus: Was bringt das Geräuschgerät? *Prax Klin Verhaltensmed Rehab* 58: 137-141
211. Schneider M, Krick CM, Retz W, Hengesach G, Reith W, Rösler M (2004) FMRI activation patterns in adult patients with Attention-deficit Hyperactivity disorder (ADHS). *Klein Neuro* 35: 193
212. Schulz KP, Fan J, Tang CY, Newcorn JH, Buchsbaum MS, Cheung AM, Halperin JM (2004) Response Inhibition in Adolescents Diagnosed With Attention Deficit Hyperactivity Disorder During Childhood: An Event-Related fMRI Study. *Am J Psychiatry* 161: 1650-1657
213. Schwab B, Lenarz T, Heermann R (2004) Der Round-Window μ Cath zur Lokalthherapie des Innenohres - Ergebnisse einer plazebokontrollierten, prospektiven Studie bei chronischem Tinnitus. *Laryngorhinootologie* 83: 164-172
214. Scott SK, Young AW, Calder AJ, Hellawell DJ, Aggleton JP, Johnson M (1997) Impaired auditory recognition of fear and anger following bilateral amygdala lesions. *Nature Neuroscience* 385: 254 -257
215. Servan-Schreiber D, Perlstein WM, Cohen JD, Mintun M. (1998) Selective pharmacological activation of limbic structures in human volunteers: a positron emission tomography study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 10: 148-159

216. Shin LM, McNally RJ, Kosslyn SM, Thompson WL, Rauch SL, Alpert NM (1999) Regional cerebral blood flow during script-driven imagery in childhood sexual abuse-related posttraumatic stress disorder: a positron emission tomographic investigation. *Am J Psychiatry* 156: 575-584
217. Shiomi Y, Tsuji J, Naito Y, Fujiki N, Yamamoto N (1997) Characteristics of DPOAE audiogram in tinnitus patients. *Hear Res* 108: 83-88
218. Siedentopf C (2002) fMRI easy. from <http://www.fmri-easy.de/start1.htm>. 01.09.2010.
219. Simpson JJ, Davies WE (2000) A review of evidence in support of a role for 5-HT in the perception of tinnitus. *Hear Res* 145: 1-7
220. Smith CA, Lazarus RS (2001) Appraisal components, core relational themes, and the emotions. In: Parrott W (ed) *Emotions in social psychology: Essential readings*. Psychology Press/Taylor & Francis, Philadelphia, pp 94-114
221. Stroop JR (1935) Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 18: 643-662
222. Stypulkowski PH (1990) Mechanisms of salicylate ototoxicity. *Hear Res* 46: 113-146
223. Talairach J (1988) *Co-Planar Stereotaxic Atlas of Human Brain*. Thieme-Verlag,
224. Taylor S, Liberzon I, Fig L, Decker L, Minoshima S, Koeppe R (1998) The effect of emotional content on visual recognition memory: a PET activation study. *Neuroimage* 8: 188 -197
225. Tyler RS, Baker LJ (1983) Difficulties experienced by tinnitus sufferers. *Journal of Speech and Hearing Disorders* 48: 150-154
226. Valentin I, Willwol IE (2004) Zwischenergebnisse der Wirksamkeitsprüfung für Tinnitus-Behandlung in Wuppertal „Audiokommunikation“.
227. Wager TD, Barrett LF (2004) From affect to control: Functional specialization of the insula in motivation and regulation. Published online at *PsycExtra*.
228. Wallhäuser-Franke E (1997) Salicylate evokes c-fos expression in the brain stem: implications for tinnitus. *Neuroreport* 8: 725-728
229. Wallhäuser-Franke E, Braun S, Langner G (1996) Salicylate alters 2-DG uptake in the auditory system: a model for tinnitus. *NeuroReport* 7 1585-1588
230. Walpurger V, Hebing-Lennartz G, Denecke H, Pietrowsky R (2003) Habituation deficit in auditory event-related potentials in tinnitus complainers. *Hear Res* 181: 57-64
231. Wedel H, Wedel MC, Streppel M, Walger M (1997) Zur Effektivität partieller und kompletter apparativer Maskierung beim chronischen Tinnitus. *Untersuchungen im Hinblick auf die Retrainingstherapie*. *HNO* 45: 690-694
232. Wedel H, Wedel UC (2000) Eine Bestandsaufnahme zur Tinnitus-Retraining-Therapie. *HNO* 48: 887-901
233. Weisz N, Voss S, Berg P, Elbert T (2004) Abnormal auditory mismatch response in tinnitus sufferers with high-frequency hearing loss is associated with subjective distress level. *BMC-Neurosci* 5: 8
234. Wernicke C (1874) *Der aphasische Symptomencomplex*. Breslau: Cohn and Weigert. in German
235. Wesendahl T, Borowsky HD, Winter M (2006) Moderne instrumentelle, akustische Therapie des Tinnitus. *HNO Praxis heute* 25: 181-199
236. Whalen PJ, Rauch SL, Etcoff NL, McInerney SC, Lee MB, Jenike MA (1998) Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *J Neurosci* 18: 411- 418
237. Wilson JP, Sutton GJ (1981) Acoustic correlates of tonal tinnitus. *Ciba Found Symp* 85: 82-100
238. Wilson PH, Henry J, Bowen M, Haralambous G (1991) The Tinnitus Reaction Questionnaire: Psychometric properties of a measure of distress associated with tinnitus. *Journal of Speech and Hearing Research* 34: 197-201
239. Witsell DL, Hannley MT, Stinnet S, Tucci DL (2007) Treatment of tinnitus with gabapentin: a pilot study. *Otol Neurotol* 28: 11-5
240. Zachariat C, Kröner-Herwig B (2004) Treating chronic tinnitus: comparison of cognitive-behavioural and habituation-based treatments. *Cogn Behav Ther* 33: 187-198
241. Zald DH (2003) The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Research Rev* 41: 88 -123
242. Zald DH, Pardo JV (1997) Emotion, olfaction and the human amygdala: Amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 4119-4124
243. Zald DH, Pardo JV (2002) The neural correlates of aversive auditory stimulation. *Neuroimage* 16: 746 -753
244. Zenner HP (1998) Eine Systematik für Entstehungsmechanismen von Tinnitus. *HNO* 46: 699-711

- 245. Zenner HP, Ernst A (1995) Cochlear motor tinnitus, transduction tinnitus and signal transfer tinnitus: three models of cochlear tinnitus. In: Vernon J, Moller A (eds) *Mechanisms of Tinnitus*. Allyn and Bacon, London, pp 237–254
- 246. Zenner HP, Zalaman IM (2004) Cognitive tinnitus sensitization: behavioural and neuropsychological aspects of tinnitus centralization. *Acta Otolaryngol* 124: 436–439

VII. Publikationen

Eine englischsprachige Veröffentlichung bezüglich der strukturellen Analyse der Datensätze aus dieser Arbeit wurde unter dem Namen „Structural Grey Matter Changes by Music Therapy in Patients with Chronic Tinnitus“ beim BMC Neuroscience Journal eingereicht.

VIII. Danksagung

Ich danke Herrn Dr. Christoph Krick, der mir immer mit viel Rat und Tat zur Seite gestanden hat, für die hervorragende Betreuung und Unterstützung bei dieser Doktorarbeit.

Ebenso bedanke ich mich ganz herzlich bei Frau Dr. H. Argstatter und Herrn Prof. Dr. Bolay vom Heidelberger Institut für Musiktherapie Forschung für ihre Mitarbeit bei dieser Studie.

Weiterhin danke ich meinem guten Freund Herrn Dr. Mathias Hohl, der mir bei der Suche nach formalen Fehlern sowie den unzähligen Rechtschreibfehlern geholfen hat.

Weiterer Dank gilt dem Universitätsklinikum Homburg und insbesondere Herrn Prof. Dr. Wolfgang Reith, vom Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuro-radiologie, für die Bereitstellung der technischen Ausrüstung zur Durchführung dieser Studie.

Der größte Dank geht an meine Eltern, die mich in den Jahren des Studiums und auch jetzt nach dem Start ins Berufsleben immer unterstützt und aufgebaut haben. Ich danke Euch für Eure Geduld, Euren immer gut gemeinten Rat und Eure Liebe!

IX. Lebenslauf

Allgemeines:

Name: Elmar Schwarz
Geburtsdatum: 24 Juli 1981
Geburtsort: Rostock
Eltern: Dr. Günther Schwarz, Facharzt für Orthopädie
Brigitte Schwarz, Fachärztin für Neurologie und Psychiatrie
Geschwister: zwei jüngere Schwestern im Alter von 23 und 28 Jahren

Schulbildung:

1988 - 1989 Grundschule in Osterburg
1989 - 1992 Grundschule in Bad Oeynhausen
1992 - 1996 Imanuel-Kant-Gymnasium in Bad Oeynhausen
1996 - 2001 Leibniz-Gymnasium in Pirmasens, Abschluss mit dem Abitur am
23.06.2001

Zivildienst:

2001 - 2002 Zivildienst im St. Elisabeth Krankenhaus Rodalben (9 Monate)

Hochschulausbildung:

2002 - 2008 Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes
September 2004 Physikum
Dezember 2008 erfolgreicher Abschluss des Medizinstudiums und Erteilung der
Approbation als Arzt

Assistenzarzt in der Weiterbildung Orthopädie/Unfallchirurgie:

Seit 01.04.2009 St. Elisabeth Krankenhaus Wittlich
Unfallchirurgische Klinik (PD Dr. med. Wirbel)